

**Über den Einfluß von Röntgenstrahlen
und schnellen Elektronen
auf die Vermehrungsfähigkeit
der *Trichinella spiralis* (Owen)**

Paul Hartmann

Frankfurt/M 1964

Aus dem Institut für Zoonosenforschung
an der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität
Direktor: Professor Dr. G. Schoop
und dem Röntgeninstitut der Universitätskliniken
Frankfurt am Main
komm. Direktor: Professor Dr. Dr.h.c. Dr.h.c. B. Rajewsky

ÜBER DEN EINFLUSS VON RÖNTGENSTRAHLEN
UND SCHNELLEN ELEKTRONEN
AUF DIE VERMEHRUNGSFÄHIGKEIT
DER TRICHINELLA SPIRALIS (OWEN)

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin
der hohen medizinischen Fakultät
der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität
zu Frankfurt am Main

vorgelegt von
Paul Hartmann
aus Mährisch-Ostrau
Frankfurt/M. 1963

Dekan : Prof. Dr. J. Frey

Referent : Prof. Dr. G. Schoop

Korreferent : Prof. Dr. W. Hellriegel

Mündliche Prüfung : 12. Februar 1964



DER STUDIENSTIFTUNG DES DEUTSCHEN VOLKES

GEWIDMET

I n h a l t s v e r z e i c h n i s

	<u>Seite</u>
Vorbemerkung.	1
E i n l e i t u n g	2
Historisches über die Trichine	2
Biologie der Trichine	3
Die Trichinose beim Menschen	4
Herkunft der menschlichen Trichinose	4
Epidemiologisches	5
Klinischer Verlauf	6
Behandlung	7
Strahlenbiologische Vorbemerkungen	8
L i t e r a t u r b e s p r e c h u n g	10
Tabellarische Übersicht der Literatur	30a
E x p e r i m e n t e l l e r T e i l	31
Diskussion	45
Zusammenfassung.	47
Résumé	48
Summary.	49
L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s	50
Bildungsgang	55

Alles Ding ist Gift,
und nichts ist ohne Gift,
und daß etwas nicht Gift sei,
macht allein die D o s i s .

- - Paracelsus - -



Digitized by the Internet Archive
in 2026

V o r b e m e r k u n g

Diese Arbeit bringt eine ausführliche Zusammenstellung und Diskussion der bisherigen Literatur über die Strahlenwirkung auf *Trichinella spiralis*, wobei Berichte über Strahlenwirkungen bei anderen Helminthen mitberücksichtigt sind.

Die eigenen Versuche, die sich mit dem Einfluß verschiedener Dosen von Röntgenstrahlen und von schnellen Elektronen eines Betatrons auf die Reproduktion von *Trichinella* befassen, sind einerseits zu verstehen als ein Beitrag zur Prophylaxe der Trichinose, zum anderen veranschaulichen sie eine bislang noch nicht beschriebene Wirkung verhältnismäßig geringer Strahlendosen, die in einer statistisch klaren Vermehrungssteigerung exponierter Trichinellen besteht. Die bisherigen Beiträge zu dem Problem der Strahleneinwirkung auf *Tr. spiralis* stammen so gut wie ausschließlich von anglo-amerikanischen Autoren. Der Einfluß von Röntgenstrahlen auf infizierte Ratten wurde von einer polnischen Forschergruppe (33) untersucht, und aus Gießen stammt ein neuer Beitrag über die Wirkung der Strahlen des radioaktiven Phosphors P^{32} auf Trichinellen (36). Dieser stellt die einzige bisher veröffentlichte Untersuchung über den Einfluß von Betastrahlen auf die Trichinenentwicklung dar. Die dabei gewählten Methoden schließen aber eine praktische Auswertung der Versuchsergebnisse aus. Daher kann hiermit der erste Bericht über eine praktisch anwendbare Form der Exposition trichinösen Fleisches gegenüber Betastrahlen gegeben werden.

Ich danke den Herren Professoren Dr. G. Schoop und Dr. W. Hellriegel für die Anregung und Problemstellung zu meiner Arbeit. Ihnen und allen Mitarbeitern der Institute für Zoonosenforschung, Strahlentherapie und Biophysik der Universität Frankfurt a. Main, die mich bei meinen Experimenten unterstützten, danke ich für diese unentbehrliche Hilfe, insbesondere Herrn Dr. Lamina.

E i n l e i t u n g

Historisches über die Trichine

Das Problem der durch *Trichinella spiralis* hervorgerufenen Erkrankungen beim Menschen ist offenbar wesentlich älter als jedes Wissen über deren Erreger, älter auf jeden Fall als die wissenschaftliche Parasitologie.

Es ist bekannt, daß nicht allein den Israeliten, sondern auch den Ägyptern des Altertums und später den Moslems der Genuß von Schweinefleisch untersagt wurde, und es ist anzunehmen, solche Bestimmungen gründeten sich auf Kenntnisse der krankmachenden Wirkung trichinösen Schweinefleisches. Dem Papst Zacharias im 8. Jahrhundert war schon bekannt, daß man der Gefährlichkeit des Schweinefleisches durch Kochen begegnen kann, deshalb erließ er eine entsprechende Anordnung. Auch in späteren Jahrhunderten durften immer wieder Krankheitsberichte auf Trichinosefälle zu beziehen sein, obwohl uns nachträglich eine Abgrenzung gegen andere, am Abdomen sich ähnlich manifestierende Infektionen freilich nicht mehr gelingt.

Trichinenkapseln in menschlicher Muskulatur haben anscheinend im 19. Jahrhundert schon Tiedemann (1822), Peacock (1828) und Hilton (1832) gesehen, ohne sich über die Natur dieser Gebilde klargeworden zu sein. Paget erkannte (1835) als erster, mit Hilfe des Mikroskops, daß es sich bei diesem punktförmigen Körperchen um einen Wurm handelt, und muß daher als eigentlicher Entdecker der Trichinelle gelten; obwohl die erste Beschreibung und der erste Name, *Trichina spiralis*, von R. Owen (1835) stammt. Dessen Verdienst wird nicht dadurch geschmälert, daß er noch das Kopfmit dem Schwanzende der Larve verwechselte ! 1896 änderte Raillet Owens Bezeichnung des Parasiten in *Trichinella spiralis*. Farre nahm (1835) erstmalig eine Geschlechtstrennung der Trichinelle an, die sich bestätigte, wenn auch seine Kriterien unrichtig waren. von Siebold erkannte (1844), daß die Trichinelle im Muskel die Jugendform einer Nematode ist. Das Vorhandensein von Trichinen beim Tier, und zwar im Schweinefleisch und deren Identität mit der humanen Form entdeckte als erster J. Leidy (1846), und Leuckart folgerte daraus, der menschliche Trichinenbefall komme durch Aufnahme infizierten Schweinefleisches in der Nahrung zustande. G. Herbst untersuchte (1850) den Infektionsweg der Trichinelle im Experiment am Hund, nachdem er Trichinenbefall bei der Katze beobachtet hatte. Leuckart (1856/57) und Virchow (1859) studierten ebenfalls die Entwicklung der Trichinelle im Fütterungsversuch. Dabei beobachteten sie die Entkapselung der Larve bei der Verdauung und deren Heranwachsen im Darm des Wirts auf das Doppelte ihrer Größe innerhalb von 3 Tagen. Leuckart entdeckte auch die Viviparie der Trichinenweibchen. Er glaubte auf Grund der Ähnlichkeit der Trichinelle mit *Trichocephalus*, daß jene aus diesem entstehe (wie auch vorher Küchenmeister geglaubt hatte). Diese Meinung wurde von Virchow widerlegt. Auf die Anregung Virchows führten bereits 1866 viele Länder Deutschlands und 1877 Preußen die amtliche Trichinenschau ein. Erst 1937 wurde diese Maßnahme auf das ganze Reich ausgedehnt. Zenker berichtete erstmalig (1860), an Hand eines tödlich ausgegangenen Krankheitsfalles, über die erhebliche Pathogenität der Trichinelle, die bis dahin kaum geahnt wurde. Er nannte die Erkrankung zunächst *Trichiniasis*, später *Trichinosis*. Dieser Name hat sich allgemein in Europa und in Amerika durchgesetzt. Das gleichzeitige Vorhandensein von Darm- und Muskeltrichinen bei der Patientin Zenkers bestätigte die experimentellen Befunde

über die Entwicklung der Trichinelle in einem einzigen Wirt. Zenker klärte auch die epidemiologische Bedeutung infizierten Schweinefleisches auf. Obwohl schon Zenker im Gegensatz zu Leuckart vermutete, daß die Verbreitung der Trichinenlarven im Wirtsorganismus durch die Lymph- und Blutbahnen erfolge, konnte erst Stäubli (1905) beweisen, daß die jungen Würmer über den Blutstrom in die Körperperipherie gelangen und dort aktiv in die Muskulatur einwandern. Damit war die Aufdeckung des Entwicklungskreises der *Trichinella spiralis* abgeschlossen.

Biologie der Trichine

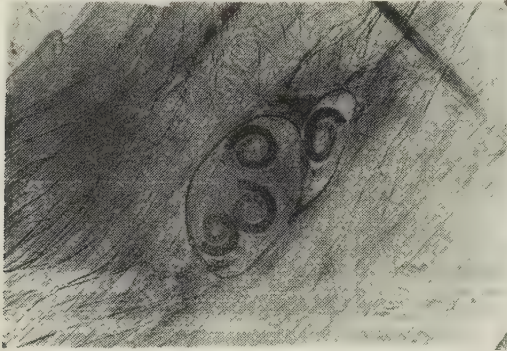
Trichinella spiralis ist ein unspezifischer, ein euryöker Parasit aus dem Stamm der Nematoden, dessen Entwicklung sich ausschließlich im Wirtsinneren vollzieht; der Parasitismus der Trichinelle ist also obligat.

Sie läßt hauptsächlich zwei Entwicklungsformen unterscheiden. In den rund $1\frac{1}{2}$ mm großen Trichinenkapseln der Muskulatur leben etwa 1 mm lange, wurmförmige, eingingelte Larven, deren Form dem Parasiten den Namen eintrug. Die reifen Würmer leben in der Schleimhaut und im Lumen des Dünndarms, wobei ihre Größe wirtsabhängig ist. Erwachsene Weibchen sind etwa 3mm, Männchen nur ungefähr 1,5 mm lang. Die Breite der Darmtrichinen ist sehr erheblich geringer, so daß man sie kaum mit bloßem Auge wahrnehmen kann. Das zugespitzte Kpfende enthält die Mundöffnung, der Anus liegt endständig. Das Männchen ist daran leicht erkennbar, daß um seine vorstülpbare Kloake zwei vorspringende Saugnäpfe angeordnet sind. Spicula im engeren Sinne fehlen.

Zu reifen Darmtrichinen entwickeln sich normale Larven dann, wenn sie bei ihrer Einverleibung mindestens 16 bis 18 Tage alt sind. Im Magen verlieren die enzystierten Trichinenlarven ihre Kapseln und reifen im Dünndarm innerhalb von 2 - 3 Tagen zu erwachsenen, geschlechtsreifen Würmern. Über die einzelnen Termine der Entwicklungsstadien finden sich widersprechende Angaben bei verschiedenen Autoren; sie sind auch von Wirt zu Wirt unterschiedlich. Daher soll hier auf detaillierte Feststellungen dieser Art verzichtet werden. Auch über die Topographie der einzelnen Entwicklungsphasen herrschen gegensätzliche Auffassungen. Ein Teil der Reifung scheint sich in der Mukosa, ein Teil im Darmlumen zu vollziehen, bei größeren Wirtstieren in mehr proximalen Dünndarmabschnitten, bei kleineren Formen mehr distalwärts. Etwa 4 - 6 Tage nach der Infektion beginnt die schubweise Absetzung der jungen Larven zweiter Generation. Ihre Länge beträgt zu diesem Zeitpunkt rund $1\frac{1}{10}$ mm. Ein Weibchen ist in der Lage, 1000 - 2000 lebende Nachkommen zu zeugen. Diese dringen in die Lymphbahnen, zum Teil wohl auch in die Blutkapillaren der Darmzotten ein, werden passiv mit dem Lymph- und Blutstrom verschleppt, um durch Herz und Lunge an die Sehnen-Muskel-Grenzen zu gelangen. Von hier wandern sie aktiv in die quergestreifte Muskulatur ein, und zwar gegen Ende der ersten Woche nach der Infektion, und setzen sich innerhalb der Sarkolemmschläuche fest. Von deren Wandung scheidet sich als Reaktionsprodukt des Wirts ein hyaliner Schlauch ab, aus dem von der 3. Woche an die geschlossene Kapsel entsteht. In dieser Zyste liegen die inzwischen auf das Zehnfache angewachsenen Larven meist einzeln, manchmal aber auch paarweise, aufgerollt. Im Laufe meiner Untersuchungen habe ich nicht selten eine Kapsel mit 3 Larven gesehen, wie sie Abbildung 1) zeigt, selbst 4 aufgerollte Muskeltrichinen innerhalb einer Kapsel sind mir zweimal aufgefallen; der Kuriosität halber sei erwähnt, daß einmal sogar 7 Trichinellen in einer Kapsel beobachtet wurden. 5 - 6 Wochen nach Aufnahme der infizierenden

Mahlzeit ist die Kapselbildung abgeschlossen, und ihre Verkalzung setzt ungefähr 5 - 6 Monate nach Einverleibung der Trichinenlarven ein. In diesem Zustand können die Larven beim Menschen 30 Jahre oder noch länger am Leben bleiben. Um sich weiterentwickeln zu können, müssen diese eingekapselten Muskeltrichinen von einem neuen Wirt mit der Nahrung aufgenommen werden.

Abbildung 1)



Die Trichinose beim Menschen

1) Herkunft der menschlichen Trichinose

Schon Leuckart und besonders Zenker kannten die Bedeutung trichinösen Schweinefleisches für die Entstehung des Trichinenbefalls beim Menschen. Als Infektionsquelle des Schweins galt lange Zeit die Ratte, die sich wieder an Abfällen von Schweinefleisch infizieren sollte. Die Bedeutung dieses Kreislaufs wurde aber jahrzehntelang offenbar überschätzt. Es soll nicht geleugnet werden, daß ihm in der Epidemiologie der Trichinose eine gewisse Rolle zukommt, besonders in manchen ausländischen Staaten. Aber schon Stäubli hatte zu Beginn des Jahrhunderts die Ansicht geäußert, die Ratte sei viel zu anfällig für die Pathogenität der Trichinelle, als daß man in ihr einen natürlichen Wirt des Parasiten vermuten könnte. Auch die Studien Glärsers haben es aus biologischen Gründen unwahrscheinlich gemacht, daß die Ratte als eigentlicher Trichinenwirt in Betracht komme. Schoops Untersuchungen am Posener Schlachthaus, in dem sich für Ratten erhebliche Infektionsmöglichkeiten boten, sprechen auch dafür, daß die Ratte als Ursprung der Schweinetrichinose nicht wesentlich von Belang sein kann. Zwar schien anfangs der Erfolg der amtlichen Fleischschau in Deutschland für die Richtigkeit des Kreislaufs Schwein-Ratte-Schwein zu sprechen. Denn die Elimination eines Gliedes dieser Kette, des infizierten Schweines, unterbrach offenbar den Infektionskreis und versprach, die Trichinose in einigen Jahrzehnten völlig zu beseitigen. Doch gibt es zu denken, daß der anfänglich (1878 - 1904) rasche Rückgang des Trichinenbefalls beim Schwein dann schleppend wurde und jetzt wesentlich langsamer vor sich geht als zu Beginn. Vor mehr als 50 Jahren ist deshalb auch die Richtigkeit des Trichinenkreislaufs schon bezweifelt worden, etwa von Zürn und Rabiger. Größere Trichinose-Epidemien, die ihre Ursache nicht in infiziertem Schweinefleisch hatten, sondern, wie die von Stuttgart (1930), auf den Genuß von Bärenschinken oder in anderen Fällen auf Dachsfleisch zurückzuführen waren, haben die Zweifel an der Bedeutung

des genannten Infektionskreises verstärkt und die Aufmerksamkeit auf andere mögliche Überträger des Parasiten gelenkt. So untersuchten Schoop und Schade (1937) verschiedene Carnivoren, aber auch andere Tierarten wie z.B. Mäuse und fanden einen erheblichen Trichinenbefall besonders unter Wildföchsen (4,4 %), wobei eine landschaftliche Abhängigkeit der Befallstärke auffällt (58). An zwei Stellen erwies sich der Dachs als bemerkenswerter Trichinenträger; schließlich kommt auch das Wildschwein als Trichinenwirt in Betracht. Neue Untersuchungen von Schoop u. Lamina ergaben für Südhessen eine Befallsquote bei Füchsen von 2,62 %, während eine Reihe anderer Carnivoren und Omnivoren sich als trichinennegativ erwies (58). Diese Ermittlungen wie auch die früheren Befunde von Schoop & Schade (41) machen es sehr wahrscheinlich, daß der Fuchs über Zwischenträger auch für die menschliche Trichinose eine bedeutende Rolle spielt, da Fuchskerne oft nicht unschädlich beseitigt werden und, falls sie trichinös sind, als Infektionsquelle einmal für das Schwarzwild, dann auch für das Hausschwein (über weitere Zwischenträger) von Bedeutung sein können. Schoop & Lamina rechnen auf Grund ihrer Befunde mit mehr als 16 000 trichinösen Füchsen in der Bundesrepublik; sie fordern deshalb wirksame Maßnahmen zur Trichinenbekämpfung beim Fuchs, wodurch dem Parasitenbefall bei Haus- und Wildschwein die entscheidende Grundlage entzogen würde. Denn der größte Teil der Trichinosefälle beim Schwein rührt nach Schoop vom Fuchs her, wie sich anamnestisch immer wieder bestätigt hat.

2) Epidemiologisches

Trichinosefälle treten wegen der meist weitstreuenden Infektionsquelle im allgemeinen epidemisch auf, ein Umstand, der für die Diagnostik von Bedeutung ist. Eine Zusammenstellung der Trichinosenepidemien in Deutschland hat kürzlich Lamina gegeben (57). Hier sei lediglich erwähnt, daß die letzte Epidemie in Deutschland mehr als 10 Jahre zurückliegt. Sie trat 1950 in Meschede (bei Aachen) auf.

bei der Untersuchung mehrer hundert Leichen fand Schoop 1955 (52) keine einzige mit Trichinen befallene. Eine Berechnung, bei der dieses Resultat verwertet wurde, ergab, daß mehr als 98 % der Bevölkerung Deutschlands als trichinenfrei anzusehen sind. Im Vergleich dazu sei erwähnt, daß nach vorsichtigen Schätzungen (Wright, Kerr, Jakobs) 16 - 17 % der Bewohner der Vereinigten Staaten Trichinellen beherbergen; Gould et al. (19) rechnen sogar mit 25 %, andere nehmen dort bis 28 % Trichinenträger an. Dabei ist bemerkenswert, daß bei weniger als 1/20 der Infizierten klinische Erscheinungen auftreten und Todesfälle sehr selten sind. Verantwortlich dafür dürften immunbiologische Vorgänge sein. Immerhin erkranken jährlich gegen 16 000 Bewohner der U.S.A. an Trichinose, die in 5 % letal verläuft. Hinsichtlich der Weltsituation ist nach Lamina (57) das Problem der Trichinose noch keineswegs gelöst. Besonders in Krisenzeiten erweisen sich alle eingesetzten Maßnahmen der Trichinenbekämpfung als mangelhaft. Bei der heutigen Blüte des Verkehrswesens ist unter besten hygienischen Verhältnissen im Inland mit erhöhter Ansteckungsgefahr in solchen Ländern zu rechnen, in denen ein starker Trichinenbefall herrscht. Auf dem Kontinent gilt das für Spanien, Polen und die Balkanländer, unter Umständen auch für Skandinavien. Für Amerika kommt neben den U.S.A. an zweiter Stelle Mexiko als Land mit hoher Trichinosenziffer in Frage, vielleicht auch Kanada. Für Asien, Afrika und Australien stellt die Trichinose kein Problem dar. Hinsichtlich weiterer Einzelheiten über die Verbreitung der *Trichinella spiralis* sei auf die kürzlich erschienene Arbeit von Lamina (57) verwiesen.

3) Klinischer Verlauf der Trichinose

Trichinella spiralis ist im Gegensatz zu vielen Bakterien nur bedingter Krankheitserreger; das bedeutet nicht, es gebe natürlicherweise apathogene Parasiten dieser Art. Aber zur Auslösung sichtbarer Krankheitserscheinungen muß eine Mindestzahl von Larven, etwa 50 - 75 Stück auf einmal und zum ersten Mal, in den Körper gelangen. Nach Bangert können auch um 30 Darmtrichinen zu einer Erkrankung führen, was aber praktisch kaum von Belang sein dürfte. Der Mensch scheint empfindlichster Wirt der Trichinelle zu sein. Jüngere Individuen dürften seltener, dafür jedoch schwerer erkranken als alte.

Die Inkubationszeit der Trichinose kann erheblich, das heißt, zwischen einem und 30 Tagen schwanken; im allgemeinen beträgt sie aber 5 - 8 Tage. Die gleiche Variationsbreite gilt auch für die Letalität (0 - 30 %); meist ist sie in der Literatur mit 6 % beziffert.

Im Verlauf der Trichinose können pathologisch drei, klinisch zwei Stadien unterschieden werden. Die pathologische Unterscheidung bezieht sich auf die drei Stadien der Trichinenentwicklung vom Darmparasiten über die Wanderlarve zur Muskeltrichine. Klinisch läßt sich als Äquivalent der Darmphase der Infektion 1) das typhöse Stadium und, entsprechend der hämatogenen Ausbreitung junger Larven und deren Absiedlung in der Muskulatur 2) das toxische Stadium abgrenzen.

Das typhöse Stadium ist durch gastro-intestinale Symptome gekennzeichnet, die sich während der ersten oder zweiten Woche nach der Infektion auf Grund der Erregung des Verdauungstraktes durch die Darmtrichinen und jungen Larven ausbilden. Sie bestehen vor allem in schmerzhaften Diarrhoen, die manchmal mit Koliken einhergehen, und mäßigem Fieber.

Das toxische Stadium manifestiert sich im Allgemeinsymptomen von zum Teil schwerster Ausprägung; sie können 3 - 5 Wochen andauern. Dabei besteht ein erhebliches Krankheitsgefühl. Im Vordergrund stehen hohes Fieber (39 - 40°), Mattigkeit, Kopfschmerzen und Muskelbeschwerden, die muskelkaterähnlich als Muskellähme (auch Muskellähmigkeit genannt) beginnen, später aber unter vermehrten Schmerzen in eine Verhärtung (Induration) und Schwellung der Muskulatur übergehen. Nicht selten beobachtet man Ödeme im Gesicht und anderen Körperregionen. Augenlidschwellungen sind charakteristisch und leiten oft die Erkrankung ein. In schwersten Fällen können meningitische oder gar enzephalitische Symptome auftreten. (Siehe auch Lehrbücher der inneren Medizin (59) und die Monographie von S.E. Gould (45)). Ein typisches Merkmal der Trichinose muß aber noch erwähnt werden, nämlich die erhebliche Bluteosinophilie bei mäßiger Leukozytose. Diese Vermehrung der azidophilen Granulozyten beginnt mit dem Wanderstadium der Trichineninfektion, also gegen Ende der ersten Woche nach der ominösen Mahlzeit. Sie erreicht Werte von 20 - 80 %, unabhängig vom Ausmaß der Infektion. Ein plötzlicher Absturz der Eosinophilie ist als prognostisch infaust zu werten.

Die Dauer der Trichinose kann sich bis zu einem Jahr ausdehnen; Letale Erkrankungen (oft wegen komplizierender Bronchopneumonien) führen meist nach 5 - 6 Wochen zum Ende. Dauerschäden sind selten. Für die Diagnose kommen neben den beschriebenen Symptomen in Frage: 1) immunbiologische Reaktionen, nämlich Intrakutanprobe, Komplementbindungs- und Präzipitationsreaktionen. Ein positiver Ausfall dieser Proben ist in der 3. Woche zu erwarten. Sie sind sehr empfindlich, leider aber nicht ganz spezifisch. 2) Muskelbiopsien können in der späten Wanderphase Aufschluß geben. 3) Vom 6. - 27. Tag nach der infizierenden Mahlzeit lassen sich

o) haben aber praktisch so gut wie keine Bedeutung.

Wandertrichinen u.U. im Blut nachweisen.

4) Behandlung der Trichinose

Eine beachtliche Anzahl von Heilverfahren wurde schon zur Behandlung der Trichinose, meist mit geringem Erfolg eingesetzt. An Medikamenten haben sich im ersten Stadium der Invasion Abführmittel allgemein am besten bewährt.

a) Chemotherapie: Aus der großen Fülle von Drogen, die mit wechselndem Glück für die Trichinosenbekämpfung herangezogen wurden, mögen einige in den letzten Jahren erprobte herausgegriffen werden, die am ehesten Erfolg zu versprechen scheinen.

Das Antiparasitikum **F u a d i n**, ein Antimonpräparat, wurde mit relativ gutem Erfolg angewandt. Es wirkt antitoxisch, scheint die Genesung zu fördern und die Leistungsfähigkeit zu steigern. **H e t r a z a n**, ein Piperazinderivat, das beim Menschen gegen Askariden verabreicht wird, erwies sich im Tierversuch bei der Ratte als trichinizid wirksam (46), indem es sowohl Darmtrichinen als auch den Muskelbefall verringerte, falls das Präparat noch während der Darmphase verabreicht wurde.

Schoop und Lamina (55) erkannten in dem Antiparasitikum **N e g u v o n** (Bayer L 13/59), einem Phosphorsäureester, ein gut wirksames vermizides Prinzip gegen Trichinellen. Neguvon ist für Warmblüter verhältnismäßig wenig toxisch, wenngleich es bei höherer Dosierung zur Auslösung cholinergischer Reaktionen führen kann, denen man durch Atropin aber zu begegnen vermag. Neguvon wurde oral, abdominal und intravenös im Tierexperiment verabfolgt, und in jedem Fall trat derselbe erhebliche vermizide Effekt ein. Bei Behandlung des Darmstadiums der Infektion (6 Tage nach Verabfolgung der Larven) war die Beseitigung der Trichinellen praktisch vollständig. In weiteren Untersuchungen am Frankfurter Institut für Zoonosenforschung (H. Schablitzky, G.H. Dickel u.a.) wurde festgestellt, daß Neguvon auch auf Wandertrichinen und selbst auf eingekapselte Muskeltrichinen noch gut einwirkt.

A s u n t o l (Bayer 21/199), ein Phosphorsäureester (gegenüber Neguvon, Phosphorsäureester) zeigte bei Tierversuchen in demselben Institut auch eine gewisse Wirkung gegen Trichinen, wenngleich seine vermizide Kraft in bezug auf *Tr. spiralis* etwas geringer zu sein scheint als die von Neguvon. Außerdem wird Asuntol schlechter vertragen, da es nicht wasserlöslich ist; als Emulsion ist es in den erforderlichlich geringen Mengen nur schlecht zu verabreichen.

Andere Methoden der Trichinenbekämpfung

Zur Abwehr von Trichinenerkrankungen sind die Methoden der Verhütung wichtiger als Heilverfahren. Sie seien im folgenden kurz aufgeführt.

b) Gefrierung: Starke Kälteeinwirkung vermag Trichinellen abzutöten. Bei -15°C sind 20 Tage dazu nötig (falls das Fleisch nicht dicker ist als 15,2 cm). Innerhalb weniger Minuten wirken 37°C Kälte bei Trichinen letal.

c) Erhitzung: 100°C töten Trichinellen augenblicklich ab. Dabei ist zu berücksichtigen, daß es lange dauert, bis diese Temperatur in die Tiefe einer großen Fleischmasse eingedrungen ist. So vergehen 2 - 3 Stunden, bis das Innere eines 5 Pfund schweren Stückes Fleisch auf 100° erhitzt ist. Bei Exposition gegenüber 60° dauert die Mortifikation der Trichinellen 10 Minuten. Räuchern beeinträchtigt die Vitalität der Trichinenlarven kaum. Die bislang wirksamste Methode der Trichinenbekämpfung ist die in Deutschland gesetzliche

d) Fleischschau. Durch diese Maßnahme ist der Trichinenbefall der Schweine in Deutschland seit 1878 weit unter 1 % gesunken. Die Neufassung des Fleischbeschaugesetzes von 1940 sieht fol-

genaues Untersuchungsverfahren vor: 14 haferkorngroße Präparate aus den Zwerchfellpfeilern (je 7 aus einem) werden, in dünne Stückchen zerschnitten, zwischen den beiden Glasplatten des Trichinenkompressoriums gepreßt und unter dem Mikroskop oder mit Trichinoskop bei etwa 70-facher Vergrößerung durchmustert oder auf Grund eines an die Wand projizierten (40 - 50-fach vergrößerten) Bildes auf das Vorhandensein von Trichinellen geprüft.

e) Bestrahlung: Seit 1916 wurde versucht, das Problem der Trichinenbekämpfung durch Bestrahlen der Parasiten anzugehen. In folgenden wird ein Bericht über die auf diesem Gebiet vorliegende Literatur gebracht. Die Arbeit ist in diesem Rahmen als Beitrag zur Trichinoseprophylaxe zu verstehen.

Strahlenbiologische Vorbemerkungen

Strahlenarten: Von den Korpuskularstrahlen haben nur die Bestrahlungen eine Bedeutung. Sie sind die Elemente einer Elektronenstrahlung, die z.B. bei der natürlichen Radioaktivität frei werden. Ihre Durchdringungsfähigkeit ist von der kinetischen Energie abhängig.

Gammastrahlen sind kurzwellige elektromagnetische Schwingungen, die sich mit Lichtgeschwindigkeit fortpflanzen. Die Alphastrahlen der bekannten radioaktiven Elemente spielen bei der Exposition biologischer Substrate wegen ihrer geringen kinetischen Energie im allgemeinen keine Rolle.

Einwirkungsdauer der Strahlung: Eine deutliche Abhängigkeit der Strahlenwirkung bei Trichinellen von der Dosisleistung, d.h. der in der Zeiteinheit verabfolgten Strahlenmenge, hat sich nicht aufdecken lassen (s. Gould et al. (26)), zumindest innerhalb eines begrenzten Zeitraumes von einigen Stunden. Der Kumulationseffekt der Bestrahlung scheint also im wesentlichen eine einfache Funktion der applizierten Dosis zu sein. Wohl hat sich aber bei höheren Tieren ein und dieselbe Dosis, über einen größeren Zeitraum aufgeteilt, als weniger eingreifend erwiesen, denn einmalige Exposition gegenüber derselben Strahlenmenge (vgl. Semrad (3)).

Biologische Wirkungsweise: Obwohl in dem bislang vorliegenden Schrifttum über Trichinenbestrahlung ausschließlich deren deletäre Wirkung diskutiert wird, muß man grundsätzlich zwei qualitativ unterschiedliche biologische Effekte der Bestrahlung unterscheiden (wie sie etwa W.P. Davey (39) herausgearbeitet hat), nämlich einmal die stimulierende, zum andern die hemmende Wirkung. Über jene findet sich ein Beitrag im experimentellen Teil dieser Arbeit. Von praktischem Interesse ist freilich vor allem die von der Bestrahlung ausgehende Vitalinhibition. Die Entwicklungs- und Lebensfähigkeit von pflanzlichen wie tierischen Organismen, weniger leicht von Bakterien, kann durch sehr unterschiedlich hohe Strahlendosen beeinträchtigt werden. Besonders physiologisch aktives Gewebe erwies sich als strahlensensitiv. Vor mehr als einem halben Jahrhundert haben Bergonié und Tribondeau (38) darauf hingewiesen, daß embryonale Zellen für Strahlenwirkungen empfindlicher sind als ausgereifte (vgl. auch Packart, 1931). Daß Keimzellen nicht allein zur Zeit ihrer Aktivität vorzüglich auf kurzwellige Strahlen ansprechen, zeigten besonders deutlich die Versuche mit Trichinellen. Denn ihre Fortpflanzungsfähigkeit läßt sich am wirksamsten in ihrem Larvenstadium beeinflussen, währenddessen die Keimzellen selbst ja noch inaktiv sind.

Dosimetrie: Strahlenmengen sind in dieser Arbeit durch drei verschiedene Einheiten angegeben.

1) Expositions-dosis. Sie wird gemessen in Röntgeneinheiten (R). Diese Messung beruht auf der Ionisationskraft der Strahlen.

2) Absorptionsdosis. Als Dosisseinheiten der Energieabsorption sind die Begriffe rep und rad in Gebrauch. 1 rep = 93 erg/g Gewebe, 1 rad = 100 erg/g Gewebe. 1 rem ist die geschätzte Energiemenge, die, im menschlichen Gewebe absorbiert, einem r biologisch äquivalent ist.

Artsspezifität der Strahlenwirkung: Um eine Vergleichsmöglichkeit zu geben zwischen den bei *Trichinella spiralis* wirksamen Strahlendosen, und denjenigen, welche beim Menschen Schäden hervorrufen, seien hier einige Daten von Fritz-Niggli (56) zitiert. Eine Strahlendosis von 1000 r Ganzkörperbestrahlung, die in den angestellten Versuchen eine beträchtliche Vermehrungssteigerung der exponierten Trichinellen erbrachte, ist für den Menschen letal. Schon 270 - 330 r Ganzkörperbestrahlung führen beim Menschen zu erheblichen Krankheitserscheinungen, mit Nausea und Vomitus, blutigen Diarrhoen und Epilation, und bei 20 % der Exponierten zum Tode. Bestrahlung mit 200 - 300 r kann schon eine Sterilität zur Folge haben. Diese Strahlenmengen üben auf Trichinellen keinerlei bekannte Wirkung aus.

L i t e r a t u r b e s p r e c h u n g

Hinweis: Zur Vermeidung von Wiederholungen und Umständlichkeiten werden in der folgenden Übersicht einige Abkürzungen verwendet:

p. i. = post infectionem
p. irr. = post irradiationem
d. = dies
mens. = mensis oder menses
h. = horas

Wenn von Infektionen ohne nähere Bestimmung die Rede ist, handelt es sich immer um Infektion mit *Trichinella*-Larven.

Die erste Mitteilung über Strahlenwirkungen bei *Trichinella spiralis* stammt von Tyzzar und Honeij (1) aus dem Jahre 1916. Diese Autoren verfolgten mit ihren Untersuchungen die Absicht, ein Verfahren zur Strahlentherapie der Schistosomiasis und anderer Helminthosen zu entwickeln. Als Modellversuch wurde geprüft, ob Radiumstrahlung *Trichinellen* abzutöten oder zu sterilisieren vermag. Die Anwendung von Radium bzw. dessen Folgeprodukte ist einerseits historisch daraus zu verstehen, daß die damals üblichen Röntgenröhren keine so kurzweilige Strahlung lieferten wie z.B. Radiumemanation, zum anderen konnte das Radon leicht in die unmittelbare Nachbarschaft der Parasiten gebracht werden. Dennoch hat sich diese Art der Bestrahlung von Parasiten innerhalb des Wirtsorganismus nicht bewährt.

Strahlenquelle: Zur Bestrahlung wurde Radon verwendet, eingeschlossen in kapilläre Glasröhrchen, die mit einem Stahl- und Silberfilter (0,1 bzw. 1 mm) umgeben waren. Der Silberfilter wurde nicht verwendet bei direkter Bestrahlung trichinöser Muskulatur und bei der intrainestinalen Bestrahlung. Die Intensität der Strahlung schwankte zwischen 2 und 15 mc. (1 mc. = $3,7 \cdot 10^7$ Zerfallsvorgänge je sec.). Auf drei verschiedene Arten wurde die Strahlung verfolgt: 1) von außen auf das Abdomen trichinös infizierter Ratten, 2) auf Muskulatur, die eingekapselte *Trichinellen* enthielt, 3) auf Darmtrichinen intrainestinal. Die das Radon enthaltenden Kapseln wurden je nach Bedingungen entweder an verschiedenen Stellen des Abdoms befestigt oder mit den infizierten Fleischstückchen umhüllt, bzw. durch die Schlundmagensonde den Versuchstieren beigebracht.

Ergebnisse

1) Bei der Bestrahlung des Abdomens infizierter Ratten wurde sowohl eine Retardierung in der Weiterentwicklung der Larven als auch die Aufhebung der Embryopoese beobachtet. (Fehlen wurmförmiger Embryonen in den Weibchen 7 d.p.i.). Dabei ergab sich der Zeitpunkt der Bestrahlung in bezug auf den Infektionstermin als entscheidend. Am wirksamsten erwies sich eine Bestrahlung sofort vom Zeitpunkt der Infektion an. Auch eine Exposition der Ratte nach dem 2.d.p.i. wirkte sich noch in einer Reifungshemmung der Weibchen aus, indem diese zu einem wesentlich höheren %-Satz ausgebildete Embryonen vermissen ließen als die nichtexponierten Kontrollen. Die Invasionsfähigkeit der so behandelten *Trichinellen* zeigte sich entschieden reduziert im Gegensatz zu den entsprechenden Kontroll-Larven. Indessen beeinträchtigte eine Bestrahlung der Ratten zu dem Zeitpunkt, da ihre *Trichinen* schon reif waren, d.h. nach dem 6.d.p.i., in keiner erkennbaren Weise die Entwicklung der Parasiten oder Elimination aus dem Wirtsdarm. Es ist im Gegenteil bemerkenswert, daß die *Trichinellen* nach Exposition ihres Wirtstieres vom 6.d.p.i. an länger in dessen Darm verblieben, als es bei der Kontrollgruppe geschah. Das stimmt mit den besser gesicherten späteren Befunden von Charles W. Kim (29) auffallend überein und es wird bei der Be-

sprechung der eigenen Versuche auf dieses Phänomen noch eingegangen.

2) Die Bestrahlung eingekapselter Larven vor Ingestion:

Trichinöse Muskulatur wurde zunächst 3 und 5 d. lang mit 5,9 mc. bestrahlt und an Mäuse verfüttert. Eine Weiterentwicklung wurde dabei nicht beobachtet. Daraufhin reduzierten die Autoren die applizierte Dosis. So bestrahlten sie verschiedenlang mit 5,5 mc. Eine Invasion der bestrahlten Trichinellen unterblieb von einer 12-stündigen Bestrahlungsdauer ab. Schon nach einer Expositions-dauer von 3 h. fand man keine Darmtrichinen 6 d.p.i.

Bei kurzzeitiger Bestrahlung mit 7,1 mc. ergaben sich sehr unterschiedliche Ergebnisse. 80 min Expositions-dauer bewirkte bei dieser Intensität ein völliges Fehlen von Darmtrichinen 6 - 7 d.p.i. Eine Expositionszeit von 2,5 - 5 min schien bei 7,1 mc. keine deletäre Wirkung auf Trichinellen auszuüben. Im Gegenteil fällt auf, daß die mit geringen Dosen bestrahlten Larven sich anscheinend besser im Darm der Mäuse entwickelten, indem sie länger im Wirtsdarm verblieben als die ganz unbestrahlten. Freilich erlaubt die in den Versuchen durchweg geringe Anzahl von Versuchstieren (meist 2, oder gar nur 1 je Gruppe) kaum eine Aussage über die statistische Signifikanz der Ergebnisse. Aber im Zusammenhang mit einer Angabe von Gould et al. (26) und mit den eigenen statistisch gesicherten Befunden ist doch diese von den Verfassern beobachtete bessere Entwicklung leicht bestrahlter Trichinellen erwähnenswert. So fanden sich im Darm der Kontrolltiere im Mittel 7 Trichinellen, während man bei den Versuchsmäusen folgende Anzahlen feststellte:

14	11,5	7,5	9,5	in der Reihenfolge der Expositions-dauer v.
2,5	5	10	20	Minuten.

Schließlich geben die Autoren auch eine letale Strahlenmenge für Trichinellen an, und zwar mit 6,6 mc. bei Exposition von 30 min Dauer. Doch ist diese Angabe unsicher, da in Wirklichkeit nur die Elimination der Trichinen aus dem Darm bewiesen wird ohne den Nachweis, die Parasiten seien tatsächlich abgetötet worden. Bei der intraintestinalen Bestrahlung nach Trichinen-ingestion bei Mäusen wurden zwar die Versuchstiere erheblich, die Parasiten indessen kaum geschädigt. Das eigentliche Ziel der Arbeit, die Scistosomiasis vom Blaseninneren heilen zu können, wurde damit nicht erreicht.

Schwartz (2) verfütterte 1921 trichinöses Fleisch vom Schwein und von Meerschweinchen an Ratten, nachdem das Fleisch Röntgenstrahlen ausgesetzt worden war. Seine Einheiten der Strahlendosis waren mehr oder weniger willkürlich gewählt und entsprechen nicht den Röntgeneinheiten.

Er fand, daß Röntgenstrahlen eine selektiv zerstörende Wirkung auf die Gonaden der erwachsenen Trichinellen ausübten. Relativ hohe Dosen von Röntgenstrahlen verhinderten die Reifung der Larven zu erwachsenen Würmern, während etwas kleinere Dosen den Larven noch erlaubten, strukturell, nicht aber geschlechtlich zu reifen und sich fortzupflanzen. Die Keimzellen der erwachsenen Tiere erwiesen sich als atrophisch, keine Spermien fanden sich im Receptaculum seminis der Weibchen, keine Anzeichen einer erfolgreichen Kopulation waren auffindbar.

Im Laufe seiner Versuche fiel es Schwartz erstmalig auf, daß die Trichinellen Röntgenstrahlen gegenüber verschieden empfindlich sind.

1937 untersuchte Semrad (3) den Einfluß von Röntgenbestrahlung auf Trichinellen. Er wollte erfahren, ob die Entwicklung der *Trichinella spiralis* im Darm des Versuchstiers nach Röntgenbestrahlung verzögert oder aufgehalten wird.

Methoden: Zur Infektion der Versuchstiere (Ratten) wurden die Trichinellen durch peptische Verdauung gemahlener trichinöser Rattenmuskulatur entkapselt. Die so gewonnene Larvensuspension hielt der Verfasser 10 - 12 Std. lang auf 37°C. Die gewünschte Anzahl isolierter Larven brachte er mit Mehl vermischt in ein Fleischklümpchen und verabreichte sie so nüchternen Ratten. Der Röntgenbestrahlung exponiert wurden einmal die peptisch isolierten Larven, zum anderen Ratten nach deren Infektion mit Trichinellen.

Strahlenbedingungen: 112 kV (Scheitelspannung), 5 mA, Dosisleistung: 0,6 r/sec. auf der Haut. FOD = 25 cm, 4 mm Al-Filter. Wirkung der Röntgenstrahlen auf Trichinellen in vitro:

Die peptisch entkapselten Larven wurden verschiedenen Strahlenmengen exponiert. Die verabfolgten Dosen waren: 400, 800, 1600, 2000 r. Die betreffenden Larven wurden zu 1000 Stück je Tier an Albinoratten verfüttert. Die Ratten, deren infizierende Trichinen mit 400 r bestrahlt worden waren, zeigten dieselben Krankheitssymptome wie die Kontrolltiere, welche unbestrahlte Trichinen erhalten hatten. Bei den anderen bildeten sich aber keine Krankheitssymptome aus. Zur Beurteilung des Infektionsgrades wurde jeweils die Anzahl von Larven aus dem M. gastrocnemius in einem mikroskopischen Gesichtsfeld bestimmt. Angaben über die Menge untersuchter Muskulatur fehlen. Jede Versuchsgruppe dürfte nach den sehr ungenauen diesbezüglichen Aufzeichnungen des Verfassers aus 4 Tieren bestanden haben. Damit sind die Ergebnisse natürlich nicht besonders zuverlässig. Sie stimmen auch mit den eigenen an einem unvergleichbar größerem Material gewonnenen Befunden keineswegs überein. Denn Semrad fand bei allen angewandten Strahlendosen eine erhebliche Reduktion der Trichinenvermehrung. Nach Bestrahlung mit 400 r betrug die Reduktion schon 70 %, nach Exposition gegenüber 800 r sogar 85 %, während sich bei den höher bestrahlten Trichinellen, also ab 1200 r, gar kein Muskelbefall der Wirtstiere mehr fand.

Bestrahlung infizierter Ratten:

In einer weiteren Reihe von Versuchen prüfte Semrad, wie sich eine Strahlenbehandlung infizierter Tiere auf den Ablauf der Trichinose auswirke. Er bestrahlte zunächst infizierte Ratten am 3.d.p.i. einmalig mit 1000 r und stellte in der Folge Krankheitssymptome fest, die sich bei nichtinfizierten bestrahlten Kontrollen nicht zeigten, wie Diarrhoe, Nasenbluten, Blutdruckabfall. Die Zunahme der Bluteosinophilie war bei den bestrahlten infizierten Tieren wesentlich größer als bei den nichtinfizierten bestrahlten und erst recht größer als bei den infizierten unbestrahlten Kontrollen. Alle ~~mit~~ 6 mit 1000 r bestrahlten infizierten Ratten starben am 8. - 10. d.p.i.

Wirkung kleiner täglicher Dosen von Röntgenstrahlen:

Tagesdosen von 250 r wurden verfolgt und dabei Strahlenmengen von 1000, 1500, 2000 und 2500 r erreicht. Je 5 mit 1000 Larven infizierte Ratten sind so behandelt worden. Einen mens. p.i. wurden die überlebenden Tiere getötet, und bei der Untersuchung des Zwerchfells fanden sich umso weniger Larven, je höher die Strahlendosis gewesen war. In jedem Fall erwies sich die gefundene Anzahl von Larven als geringer im Vergleich zu den unbestrahlten Kontrollen, aber bei allen Tieren, auch den mit 2500 r bestrahlten, war eine, wenn auch geringe, Muskelinvasion vorhanden. Dosen ab 2000 r wurden von den Versuchstieren selber nicht

vertragen, und sie verendeten einige d.p.i.

Trotz der Mißerfolge war der Verfasser der Ansicht, man könne die Trichinose möglicherweise durch Bestrahlung des Wirts beherrschen.

Holl, Simon und Hector (5) berichteten (1940) ohne Kenntnis der Arbeiten von Tyzzer und Honeij (1), Schwartz (2) und Semrad (3) über die Wirkung hochfrequenter elektromagnetischer Strahlen, die sie mit Hilfe einer Glühkathodenröhre erzeugten. Die Trichinenlarven isolierten sie durch achtstündige Verdauung von Rattenmuskulatur. Diese kurze Verdauungszeit wurde gewählt, weil sich herausgestellt hatte, daß bei kurzzeitiger Verdauung mehr Larven am Leben bleiben. Ein Zentrifugat isolierter Larven wurde bis zur Exposition in physiologischer Salzlösung ("normal saline") auf 37,5°C gehalten. Eine bestimmte Menge dieser Suspension erhielten die Versuchsratten durch eine Schlundmagensonde eingeflößt. Den Schwingungen exponiert wurden die isolierten Larven für die Dauer von 15 min. bei zwei verschiedenen Frequenzen, nämlich 8,47 und 4,75 Millionen Perioden und einer Feldstärke von 750 V/cm zwischen zwei Al-Kondensatorplatten des Schwingkreises im Abstand von 4,8 cm. 6 d.p.i. geschah die Auszählung der erwachsenen Darmtrichinen. Diese offenbarte die hemmende Wirkung der Hochfrequenzbestrahlung auf Trichinella. Nach Exposition bei der höheren Frequenz fand sich die Anzahl der reifenden Larven um 40 % vermindert, bei der niedrigeren Frequenz um 47,64 %. Die Meinung der Autoren, dieser Anteil von Larven sei durch die Exposition getötet worden, ist freilich sehr voreilig und nicht begründet, da sie über die Vitalität der Würmer selbst keine Untersuchungen anstellten.

Temperaturmessungen vor und nach der Bestrahlung ergaben keinen Unterschied, weshalb Holl und Mitarbeiter die Theorie verwarfen, der hemmende Einfluß der Bestrahlung sei auf Wärmeentwicklung zurückzuführen.

Im selben Jahr fand Honess (7), daß selbst niedere Dosen von Röntgenstrahlen die Zahl der Nachkommen exponierter Trichinen reduzierten, und zwar zeigte sich nach Bestrahlung mit 800 r die Invasion mit Muskeltrichinen um 15 % gegenüber den Kontrollen vermindert.

1941 setzten Mc Coy, Downing und Voorhis (8) Trichinenkapseln einer Strahlenwirkung aus, wobei es sich um die Betastrahlung des radioaktiven Phosphors handelte. Indessen prüften die Autoren nicht die Art dieser Strahlenwirkung, sondern beobachteten die Permeabilität 8 - 10 mens. alter Trichinenkapseln für P^{32} . Sie stellten eine Aufnahme dieses Radiophosphors in den Kapseln fest, der einen aktiven Stoffwechsel der Muskeltrichinen nahelegt, wenn auch nicht beweist.

Mit den Befunden von Semrad und Honess stimmen weitgehend die Ergebnisse von Evans, Levin und Sulkin (9) aus dem Jahre 1941 überein. Ihnen zufolge erbrachte auch eine Bestrahlung mit 400 r schon eine starke Reduktion der Anzahl wurmförmiger Embryonen in den weiblichen Trichinen (etwa um 50 %). Die Expositionsbedingungen waren: Röntgenbestrahlung bei 427 r pro min. Dosisleistung; 1,5 mm Al-Filter. Bestrahlung mit 1600 r verminderte die Zahl verniformer Embryonen auf weniger als ein Drittel, und eine Exposition gegenüber 2000 und 2500 r verhinderte vollständig die Embryonisierung der Eier, nur viele späte Furchungsstadien waren vorhanden. Eine Bestrahlung mit 3000, 3500 und 3750 r brachte die Embryonalentwicklung schon in frühen Furchungsstadien zum Stillstand, obwohl

die erwachsenen Würmer selber offenbar nicht geschädigt waren. Eine Fortentwicklung der bestrahlten Larven verhinderte eine Dosis von 3500 r. In weiteren Versuchen prüften Evans et al. die Beeinträchtigung der Muskelinvasion durch Trichinellen nach Bestrahlung. Dabei wurde 2 mens. p.i. die Muskulatur der Versuchstiere peptisch verdaut und die Menge der Trichinella-Larven bestimmt. Die so gewonnenen Anzahlen von Muskeltrichinen wurden mit der Anzahl von Würmern verglichen, die man früher aus dem Darm gewonnen hatte. Daraus geht hervor, daß viel geringere Dosen nötig sind, um die Bildung lebensfähiger Embryonen in den Darmtrichinen zu hindern, als man braucht, um die Darminfektion merklich zu reduzieren. Der Unterschied beträgt etwa 2000 r. Immerhin wurden noch bei Bestrahlung mit 3000 bis 6400 r zwischen 0 und 16 Larven in der Muskulatur gefunden (im Mittel 7). Diese Zahl sei aber zu vernachlässigen, bedenkt man, daß von den unbestrahlten Trichinen im Durchschnitt mehr als 500 000 Stück in der Muskulatur gefunden wurden.

Neben ihren Untersuchungen mit *Tr. spiralis* prüften Evans, Levin und Sulkin auch die Wirkung von Röntgenstrahlen auf *Rhabditis pellio*, weil bei dieser Nematodenart der Entwicklungsgang jedes einzelnen Wurmes für sich zu verfolgen ist. Bei einer Bestrahlung mit 5000 r kurz vor Eintritt der Reife fand zwar Befruchtung statt, aber die Embryonalentwicklung stagnierte in frühen Teilungsstadien. Einige bestrahlte Organismen überlebten ganze 12 d länger als die unbestrahlten Kontrollwürmer. Die Verfasser erklären diese Erscheinung damit, daß die Nachkommenzeugung die inneren Organe der Weibchen zerstöre und deshalb eine Sterilität die weiblichen Würmer länger überleben lasse. Eine Strahlendosis von 7992 r verhinderte bei allen Weibchen von *Rhabditis pellio* die Bildung von Nachkommen.

1942 benutzten Levin und Evans (10) bestrahlte Trichinenlarven, um den Mechanismus der Immunisierung gegen Trichinose zu erforschen. Zu diesem Zweck ermittelten sie die Röntgenstrahlendosis, die zwar zur Sterilisierung der Trichinellen ausreicht, aber noch ihre Reifung im Darm zuläßt.

Sie bestrahlten durch peptische Verdauung isolierte Larven in vitro (kleinen Zelluloidschalen) mit Dosen von 2000, 3000, 3250, 3500, 3750 und 4000 r. Die Bedingungen waren dieselben wie bei Evans, Levin und Sulkin (8). Die zur Infektion benutzte Menge Trichinellen betrug etwa 4000 Stück je Ratte; für jede Gruppe dieses Versuches wurden maximal 4 Ratten eingesetzt, und zwar bei jeder Dosis sowohl für die Darmuntersuchungen als auch für die Prüfung der Muskelinvasion. Die Ratten für die Untersuchungen auf Darmtrichinellen wurden 6 d.p.i. getötet, diejenigen für die Isolierung von Muskeltrichinen 2 mens. p.i.

Ergebnisse: Schon durch Bestrahlung mit 2000 r wurde die Muskelinvasion auf einen geringen Bruchteil der bei den Kontrolltieren gefundenen Trichinellen reduziert, erst recht durch eine Exposition gegenüber 3000 r. Bei noch höheren Dosen fanden sich Larven nur vereinzelt in der Muskulatur, aber immerhin auch nach Bestrahlung mit 4000 r. Die Anzahl gefundener Darmtrichinellen wurde bei Bestrahlung bis zu einer Dosis von etwa 3000 r nicht erheblich vermindert; stärker reduziert ab 3750 r. Nach Exposition gegenüber 4000 r konnte nur noch ein geringer Teil der verabfolgten Trichinellen wiedergewonnen werden.

So wurden die Immunisierungsversuche mit Dosen von 3250, 3500 und 3750 r unternommen. Die Schilderung dieser Versuche, die zwar das Hauptanliegen von Levin und Evans waren, ist hier fehl am Platze, zumal ihre Ergebnisse wiederholt durch abweichende Befunde in Frage gestellt wurden, so durch die Untersuchungen von

Hendricks (14), dann besonders von Magath und Thompson (21), sowie von Sadun, Norman & Brooke (27), während die Erhebungen von Gould et al. (23) und neuerdings die Befunde von Larsh, Race & Goulson (35) wieder der Ansicht von Levin und Evans rechtzugeben scheinen. Daher seien doch kurz die Hauptfeststellungen dieser Autoren genannt.

Mit einer einmaligen stimulierenden Infektion konnten sie, selbst bei Verwendung bestrahlter Trichinenlarven, eine wirksame Immunität gegen erneute Trichinelleninvasion erreichen, wobei sich keine Abhängigkeit von der angewandten Strahlenmenge (3250, 3500 oder 3750 r) zeigte. Im Laufe der Zeit nahm die Resistenz gegenüber Neuinfektionen schwach, nicht aber in signifikanter Weise, ab.

Im Gegensatz zu den bisher referierten Arbeiten verwandten Alicata & Burr (12) im Jahre 1949 Radiokobalt ($Co-60$) zur Bestrahlung von Trichinellen-Larven. Sie brachten je etwa 1 g trichinöses Rattenfleisch in Zellophanhüllen zwischen zwei Rohre, die dieses radioaktive Element enthielten und ließen bei $40^{\circ}C$ bestrahlen. Nach ihren Schätzungen erhielt das Fleisch im Lauf von 24 Stunden etwa 2000 r. Davon war der größte Anteil Gamma-Strahlung, die Beta-Strahlen waren herausgefiltert worden. Mit dem bestrahlten Rattenfleisch wurden für jede Dosis 2 Ratten infiziert.

Eine der Versuchsratten tötete man 6 d.p.i., um sie auf erwachsene Trichinen zu untersuchen, die andere 30 d.p.i. zur Beurteilung der Muskelinvasion. Die Untersuchung der Muskulatur geschah mit Quetschpräparaten, nur bei zu geringem Befall wurde künstlich verdaut.

Ergebnisse: Die Bestrahlung führte zu immer stärkerer verschiedenartiger Schädigung der weiblichen Keimzellen mit zunehmender Strahlendosis. Bei einer Dosis von etwa 8000 r waren ungefähr 12 - 86 % der Weibchen steril, d.h. die Embryonen entwickelten sich pathologisch in ihrem Inneren. Etwa 12 000 r verursachten Sterilität bei 60 - 100 % der Weibchen. Damit stimmen die Ergebnisse der Muskeluntersuchungen überein, derzufolge von 6 Versuchstieren 30 d.p.i. 4 Tiere larvenfrei waren. Abgesehen von der Strahlenwirkung auf das reproduktive Gewebe entstanden durch das Bestrahlen der Larven Deformierungen an der Gestalt der Würmer in Form unregelmäßiger Erhebungen und Bläschen, besonders am Hinterende der Weibchen, und zwar umso deutlicher, je länger die Bestrahlung eingewirkt hatte.

Derartige Degenerationserscheinungen konnte Alicata (13) auch durch Röntgenbestrahlung von Trichinellenlarven (1951) erzielen. Diese Arbeit über die Wirkung von Röntgenstrahlen auf *Trichinella spiralis* ist insofern besonders bemerkenswert, als ihr zufolge die sterilisierende und auch die entwicklungshemmende Dosis erheblich höher sein müßte, als sie meist, insbesondere in Anlehnung an Gould und Mitarbeiter (17 u.26) angegeben wird. Alicata fand, daß 9000 - 10 000 r nötig seien, um bei Trichinellen sexuelle Sterilität herbeizuführen. Zur Entwicklungshemmung der Larven brauchte er Dosen von 15 000 - 20 000 r. (Gould & Mitarbeiter geben hingegen als sterilisierende Dosis 3000 - 3750 r und als reifungshemmende Dosis 5000 r an). Nach Bestrahlung mit 700 000 r fand Alicata eine vollständige Elimination der Parasiten schon 24 h p.irr. Daher betrachtete er diese Strahlenmenge als Dosis letalis. Eine Dosis von 600 000 r ließ noch die Anwesenheit einiger Würmer 24 h p.i. im Darm zu.

Nach Exposition von Larven gegenüber verschiedenen Dosen von Röntgenstrahlen in der Größenordnung zwischen 4 000 und 10000 r beobachtete Alicata, daß die Ovarien der erwachsenen Weibchen geschrumpft und mißbildet waren, während die erwachsenen Männchen wenig Degenerationszeichen aufwiesen aber doch eine beträchtliche Verminderung der Spermien in der Samenblase erlitten hatten. Die letztgenannten Dosen waren es auch, welche die Runzelung und anomale Verdickung der Kutikula, besonders der Weibchen herbeiführten.

Die Angabe Alicatas über die zur Sterilisierung notwendige Strahlenmenge stimmt sehr weitgehend mit meinen eigenen Befunden überein.

Hendricks (14) verwendete 1952 für Immunitätsversuche an Albinomäusen peptisch isolierte Trichinellen, die er mit 3700 r bestrahlt hatte, einer Dosis also, die praktisch mit der übereinstimmt, die Levin und Evans (10) als höchste Strahlenmenge bei Immunisierungsversuchen angewendet hatten. Das Ergebnis seiner Untersuchungen unterscheidet sich aber wesentlich von den Befunden Levins und Evans ! Einmal stellt Hendricks fest, daß sich auf Grund einer Infektion mit bestrahlten Trichinenlarven (3700 r) keine Resistenz der Versuchstiere gegenüber einer Neuinfektion ausbilde, obwohl Antikörper gegen Trichinellen offenbar hervorgebracht wurden. Und zwar entstanden Antikörper sowohl gegen erwachsene Würmer als auch gegen Larven. Beide zeigten einen relativen Anstieg mit der Zahl der stimulierenden Infektionen. Mit den Befunden von Levin und Evans stimmt auch die Angabe Hendricks' nicht überein, daß eine Verdauung der Muskulatur infizierter Versuchstiere 30 d.p.i. bei Verwendung bestrahlter Trichinenlarven (3700 r) keinen Muskelbefall anzeigte. Er gibt aber nicht an, bei wieviel Versuchstieren er diese unterbliebene Invasion festgestellt hat. Ebenso unsicher wie die Ermittlung der sterilisierenden Dosis ist bei Hendricks die Angabe, durch die Bestrahlung mit 3700 r werde die sexuelle Entwicklung der Larven gehemmt. Denn der Autor nennt nicht die Methode, mit welcher er diese Feststellung getroffen hat. Lediglich über fehlenden Muskelbefall berichtet er als Folge der Trichinenbestrahlung, wodurch aber höchstens über die Ausbildung lebensfähiger Embryonen, nicht aber über die geschlechtliche Reife selber etwas gesagt wird.

Über den mittelbaren Einfluß von Strahlen auf die Entwicklung der Trichinelle berichteten (1952) Stoner und Hale (15). Sie exponierten nicht die Parasiten, sondern deren Wirtstiere in toto vor der Infektion und stellten fest, daß diese Tiere durch die Bestrahlung erheblich anfälliger wurden gegenüber Trichineninfektionen und eine erworbene Immunität in bezug auf Trichinose wieder verloren.

Die Exposition der Tiere erfolgte eine bis drei Stunden vor der Infektion mit peptisch isolierten Trichinenlarven. Die Bestrahlungsdosen betrugen 550 und 650 rep, wodurch die Anfälligkeit gegenüber Trichineninfektionen um 63 - 85 % erhöht wurde. Eine Bestrahlung der Versuchsmäuse mit 600 rep hob die früher erworbene Immunität gegenüber einer starken Belastungsinfektion von 1500 Larven auf, indem alle vor der Infektion bestrahlten Tiere dieser erlagen, während von den unbestrahlten immunisierten Kontrollen 74 % dieselbe Belastungsinfektion überlebten. Es ist interessant, daß trotz Resistenzverminderung durch die Exposition die Präzipitine gegen Trichinenlarven nicht vermindert wurden (ebenso wenig wie die Antikörper gegen Influenzavirus oder Tetanusantitoxin), sehr erheblich reduziert wurde aber durch die Be-

strahlung mit 680 rep die Leukozytose des peripheren Blutes. Daher nehmen die Verfasser an, daß den Leukozyten bei der Trichinoseabwehr eine entscheidende Rolle zufällt. Die Befunde von Stoner und Hale erscheinen mir auch deshalb bedeutsam, weil sie den Mißerfolg der Totalbestrahlung infizierter Tiere bei Tyzzer und Honeij (1) sowie bei Semrad (3) erklären.

Gould, van Dyke und Gomberg (16) untersuchten (1953) mit etwas verfeinerten Methoden die Wirkung von Röntgenstrahlen auf die Vitalität und Fortpflanzungsfähigkeit der Trichinella. Diese Studie ist besonders insofern bemerkenswert, als die Autoren die Strahlenwirkung in vitro auf suspendierte Larven den Veränderungen gegenüberstellten, die sie bei der Bestrahlung unverdauter trichinöser Rattenmuskulatur verzeichneten. Dabei ergaben sich sehr erhebliche Unterschiede in der Strahlenempfindlichkeit der beiden Substrate. Während für die Sterilisierung der Larven in vitro schon 5000 r ausreichten, war etwa die dreifache Dosis, also um 15 000 r nötig, um die Trichinellen innerhalb der Rattenmuskulatur fortpflanzungsunfähig zu machen. Diese Erhebung läßt die praktische Verwertbarkeit der zahlreichen Versuche mit in-vitro-Bestrahlung zweifelhaft erscheinen.

Einen Grund für die stärkere Schädigung der in vitro bestrahlten Larven dürfte darin liegen, daß diese vor, während und nach der Bestrahlung in Leitungswasser gehalten wurden. Daß die Trichinellen eine solche Behandlung ^{schlechtes} vertragen, stellten Gould und Mitarbeiter in späteren Untersuchungen (26) selber fest (1957), wobei sie zeigten, daß eine Suspension in physiologischer Salzlösung eher die Trichinenlarven bewegungsfähig erhält.

Als Versuchstiere verwendeten Gould und Mitarbeiter Albinoratten. Jede von ihnen infizierten sie mit etwa 5000 Larven. Das Infektionsmaterial wurde in jedem Fall durch künstliche Verdauung trichinöser Muskulatur gewonnen. Die Bestrahlung der Larven geschah in kleinen Röhrchen, welche während der Exposition rotierten.

Die Strahlenbedingungen waren 200 kV, 20 - 25 mA. Dosisleistung etwa 1000 r/min (bei Filtration mit 0,5 mm Cu und 1 mm Al). Die experimentelle Reproduzierbarkeit lag innerhalb 2 %.

Bei den bestrahlten Trichinellen wurde untersucht:

- 1) ihre Vitalität,
- 2) ihre Reifungsfähigkeit,
- 3) ihr Invasionsvermögen.

ad 1) Die Vitalität wurde auf Grund der Beweglichkeit der Larven bei 43,3°C beurteilt. Zu diesem Zweck wurden je 200 bestrahlte Larven unmittelbar nach der Exposition sowie Stunden und Tage später untersucht. Außerdem kann man als tote oder gerade absterbende Trichinenlarven diejenigen erkennen, die nicht aufgerollt sind, obwohl auch spiralförmige Larven p. irr. tot sein können. Nach einer Exposition der Larven gegenüber mehr als 10 000 r verzeichneten die Autoren eine fortschreitende Abnahme der Motilität, und zwar einerseits mit wachsender Dosis, zum anderen mit Zunahme der nach der Bestrahlung verstrichenen Zeit. Die Latenzzeit der Schädigung nahm mit größer werdenden Strahlendosen ab. Eine Exposition unbestrahlter Larven gegenüber grellem Licht (100 W, 120 V auf etwa 10 cm Entfernung) auf die Dauer von 6 h zeigte keinen Einfluß auf ihre Beweglichkeit.

Nach Bestrahlung mit 750 000 r fanden Gould et alii, daß 95 - 100 % der Larven unbeweglich waren. Unbestrahlte Larven verloren ihre Motilität (die nach der Isolierung 100 %-ig war) bei Zimmertemperatur nach dem 4. d. Nach Bestrahlung mit 5000 r nahm die Empfänglichkeit gegenüber subletalen Temperaturen zu. Die Verfasser neh-

men daher an, man könne mit einer kombinierten Behandlung von Strahlen und geringeren Temperaturen gegen die Trichinellen vorgehen.

ad 2) Die Reifungsfähigkeit der exponierten Trichinellen wurde durch Untersuchung des Wirtsdarms 6 d.p.i. beurteilt. Dazu wurden für jede Strahlendosis 2 Ratten eingesetzt. In den Versuchen mit Bestrahlung von Larvensuspensionen zeigte sich die Zahl der Darmtrichinellen bei Verwendung von Strahlendosen ab 4000 r wesentlich vermindert, bei 4500 und 5000 r fanden sich nur noch 0 - 3 Darmtrichinen, und nach Exposition gegenüber 10 000 r waren in beiden Ratten gar keine Trichinen mehr zu finden. Indessen konnten sich in einem Einzelfall noch 2 Darmtrichinen in einer Ratte entwickeln, nachdem sie einer Dosis von 30 000 r exponiert waren. In den Versuchen mit Bestrahlung trichinöser Muskulatur trat eine erhebliche Reifungshemmung nach Exposition gegenüber 12 500 r ein. Nach Bestrahlung mit 15 000 r konnten keine Darmtrichinen 6 d.p.i. mehr gewonnen werden.

ad 3) Das Invasionsvermögen der bestrahlten Larven ergab sich aus Muskeluntersuchungen 30 d.p.i. der Versuchstiere. Wenn peptisch isolierte Larven bestrahlt wurden, zeigte sich schon nach Exposition gegenüber 3500 r die Zahl der Muskeltrichinen sehr erheblich im Vergleich zu den Kontrollen vermindert, und ab 5000 r fanden sich gar keine Larven in der Muskulatur mehr. Hingegen konnten bei Bestrahlung infizierter Muskulatur nach einer Expositions-dosis von 5000 r noch mehr als 6000 Larven aus einer Versuchsratte gewonnen werden, und bei Bestrahlung mit 10 000 und 15 000 r ließen sich noch vereinzelt Trichinenlarven in der Muskulatur auffinden.

In einer anderen Arbeit desselben Jahres äußern Gomberg und Gould (17) offensichtlich mit Bezug auf die referierte Studie, daß zur sexuellen Sterilisierung von Trichinenlarven etwa 3500 r und zur Reifungshemmung etwa 5000 r nötig seien.

Diese Arbeit selber (17) befaßt sich, wie die früheren Untersuchungen von Alicata und Burr (12), mit der Strahlenwirkung des Kobalt-60 auf Trichinellen. Auch bei diesen Ermittlungen wurden sowohl die Reifungshemmungsdosis als auch die sterilisierende Dosis doppelt ermittelt, einmal nämlich bei Exposition peptisch isolierter Larven, zum andern bei Bestrahlung trichinöser Rattenmuskulatur. Dabei ergab sich, wie bei den früheren Experimenten mit Röntgenstrahlen eine größere Strahlenempfindlichkeit der isolierten Larven im Vergleich zu den in der Muskulatur bestrahlten, nur waren die Unterschiede nicht so groß wie bei Röntgenbestrahlung.

Das Bestrahlungsmaterial wurde in Röhrchen gefüllt und im Innern einer Co-60-Strahlungseinheit bei einer Dosisleistung von 1280 r je Minute exponiert. Die Ermittlung letaler Dosen geschah nur mit Hilfe isolierter Larven. Zur Infektion der Versuchstiere verwendeten Gomberg und Gould in jedem Fall 5000 durch Verdauung isolierter Trichinenlarven auch bei Exposition trichinöser Muskulatur.

Sie setzten für jede Strahlendosis im allgemeinen 6 Versuchstiere ein, und zwar sowohl für die Infektion mit isoliert bestrahlten Trichinellen als auch für die Ingestion der in der Rattenmuskulatur exponierten Larven. Je 3 der Versuchstiere töteten sie 6 d.p.i. und ließen die restlichen 3 bis 30 d.p.i. am Leben, um sie dann nach Muskeltrichinen zu durchmustern.

Die letale Dosis ergab sich aus Motilitätsbestimmungen gleich nach der Exposition sowie 2 und 24 h später. Hierzu wurden jeweils 200 Larven bei 43,3°C unter dem Mikroskop untersucht. Dabei zeigte sich, daß eine Bestrahlung mit 750 000 r die Larven vollständig abtötete. Exposition gegenüber 700 000 r u. 400 000 r

brachte die Larven nach 2 bzw. 20 h zum Absterben.

Eine Reifungshemmung der Trichinellen folgte auf Exposition gegenüber 18 000 r bei Bestrahlung isolierter Larven, während dieselbe Dosis bei Verwendung trichinöser Muskulatur eine Reduktion der gereiften Formen ^{auf} weniger als 1 % erbrachte.

Zur Sterilisierung der Trichinellen waren, wie bei früheren Versuchen geringere Dosen nötig als zur Reifungshemmung, nämlich 12 800 r bei Bestrahlung in vitro, 15 000 r bei Exposition trichinöser Muskulatur.

1954 veröffentlichten Gould, Gomberg & Bethell (19) eine Studie über erfolgreiche Bestrahlung trichinösen Schweinefleisches mit Co-60 und Abfallprodukten der Kernspaltung, die in alten Reaktorheizstäben enthalten sind. Diese Abfallprodukte haben Radiokobalt gegenüber den Vorteil wesentlich geringerer Kostspieligkeit; zudem scheint auf Grund der Untersuchungen von Gould u. Mitarb. die Wirksamkeit dieses Materials um 10 % gleichen Dosen von Co-60-Gammastrahlung überlegen zu sein.

Da die zitierte Arbeit von besonderem praktischem Interesse für die Trichinoseprophylaxe sein könnte, wird hier auch auf die Untersuchungsmethoden genauer eingegangen. Große Stücke Schweinefleisch (meist 23 kg), die von 2 künstlich infizierten Schweinen stammten, wurden der Gammastrahlung einer 10 000-Curie-Quelle von Co-60 ausgesetzt. Im allgemeinen war das Fleisch zu diesem Zweck in Stücke von 10 mal 10 cm Oberfläche und 5 cm Dicke aufgeteilt. Die abgegebene Dosis für jedes Stück schwankte ungefähr im umgekehrten Verhältnis zum Quadrat des Abstands von der Strahlenquelle. Natürlich änderte sich die Dosis auch beim Durchgang der Strahlung durch das Fleisch. So verringerte sich bei Bestrahlung aller Oberflächen eines 1/2 m dicken Stückes Fleisch mit derselben Dosis im selben Abstand die Strahlendosis im Innern auf 80 % der Expositionsdosis, die auf jeder Oberfläche einwirkte. Die Dosis wurde mit Meßgeräten bestimmt, die an verschiedenen Punkten in das Fleisch eingesetzt waren. 35 Stücke bestrahlten trichinösen Fleisches sind geprüft worden. Den Spaltprodukten aus alten Heizstäben exponierte man 2 Stücke zu 23 kg. Die Bestrahlung geschah unter einer Schicht von etwa 6 m Wasser. Auch hierbei waren zur Strahlenmessung an verschiedenen Stellen des Fleisches Dosimeter angebracht. Insgesamt wurden 21 Stücke Fleisch auf die Wirkung der Gammastrahlen der Heizstäbe geprüft.

In jedem Versuch wurde eine Anzahl von Stücken des bestzählten Fleisches herausgeschnitten und zur Gewinnung von Larven verdaut. Mit je 5000 so gewonnenen Trichinellen infizierte man im allgemeinen je 4 Versuchsratten. Die Prüfung des Reifegrades der bestrahlten Trichinen geschah 6 d.p.i. auf Grund der Anwesenheit oder des Fehlens von Embryonen in 50 oder 100 Weibchen bei je 2 der Versuchstiere. Die Beurteilung einer allfälligen Muskelinvasion ergab sich aus der Verdauung der Skelettmuskulatur der restlichen 2 Tiere 30 d.p.i.

Ergebnisse: Eine Exposition des Schweinefleisches gegenüber 11 830 r bewirkte bei 100 % der Weibchen Sterilität, ferner Verdickungen der Kutikula und Reduktion der Körperlänge. Eine Bestrahlung mit 20 700 r verhinderte fast völlig die Reifung zu erwachsenen Darmtrichinellen. Trotz dieser Befunde schätzten die Autoren die 100 %-ig sterilisierende Dosis für Trichinenlarven im Schweinefleisch auf 15 000 r und die Reifungshemmungsdosis auf 18 000 r, wobei sie sich offensichtlich auf ihre Ermittlungen an Ratten (17) stützten.

Bei der Bestrahlung mit alten Reaktorheizstäben war es schwierig, die Versuchsbedingungen ausreichend zu kontrollieren, da die Strahlendosis deutlich je nach Lage des (auf einem 6 m langen Seil hängenden) Fleisches schwankte.

Wie schon angedeutet, schien die Strahlung der Spaltprodukte auf die Sterilisation der Trichinellen dieselbe Wirkung zu haben wie 10 % höhere Dosen des Co-60. Zur Sicherheit empfehlen die Verfasser eine Dosis von 30 000 r für die kommerzielle Bestrahlung trichinösen Schweinefleisches, um auch die intestinalen Symptome in der Anfangsphase der Trichinose zu vermeiden. Magath und Thompson (21) halten diese Dosis für erheblich übertrieben. Jedenfalls erwähnen Gould et al. Versuche, denenzufolge selbst eine Bestrahlung mit 40 000 r noch keine Geschmacksbeeinträchtigung des exponierten Fleisches hervorruft. Auch werden keine für den menschlichen Organismus schädlichen Strahlen gespeichert.

Stoner und Hankes (20) setzten eingekapselte Trichinellen der Strahlung radioaktiven Kohlenstoff¹⁴ aus, indem sie den Wirtstieren C-14-haltige Aminosäuren beibrachten. Untersuchungen über die dabei eingetretene Strahlenwirkung des Radiokohlenstoffs auf Trichinella fehlen. Die Verfasser zeigen hingegen die Inkorporation C-14-haltigen Glyzins und Alanins durch eingekapselte Mueckellarven und durch Wanderlarven vor der Einkapselung. Gegen die Empfehlung von Gould u.a. (19) hinsichtlich der Trichinosebekämpfung durch Bestrahlen trichinösen Schweinefleisches wandten sich (1955)

Magath und Thompson (21) auf Grund von Immunitätsstudien mit röntgenbestrahlten Trichinellen. Diese Autoren konnten nämlich durch Infektion mit Larven nach deren Bestrahlung mit 30 000 r keine merkliche Immunität gegen eine Neuinfektion hervorrufen. Daher sind sie der Meinung, die Bestrahlung trichinösen Schweinefleisches führe durch Beseitigung der immunisierenden Wirkung dazu, daß in der Folgezeit schwerere klinische Trichinosefälle auftreten und auch die Letalität wieder anstiege.

Magath und Thompson bestrahlten Stücke trichinösen Rattendiaphragmas mit 30 000 r. 35 Versuchsratten infizierten sie mit je einem Stück dieses Zwerchfells, das etwa 500 Larven enthielt. Die Bestrahlung geschah mit einem 130 kV-Röntgenapparat. Halbwertschicht war dabei 0,28 mm Cu. Nach der Erstinfektion stellte man in verschiedenen Zeitabständen Darmuntersuchungen bei einzelnen Ratten an und fand noch reifende Trichinenlarven, niemals aber Embryonen der zweiten Generation. Immerhin ist bemerkenswert, daß die Dosis von 30 000 r noch nicht in der Lage war, einen allgemeinen Stillstand in der Entwicklung der bestrahlten Trichinen zu erzielen, obwohl die früher angegebenen Reifungshemmungsdosen wesentlich niedriger sind. (5000 bis etwa 21 000 r). Spätere Untersuchungen der faeces von Tieren, welche Trichinenlarven nach Exposition gegenüber 30 000 r erhalten hatten, bestätigten, daß diese hohe Dosis vielfach noch eine Reifung der Trichinellen zuließ.

7 Wochen nach der ersten Infektion unterwarfen Magath & Thompson die verbliebenen Versuchstiere einer Belastungsinfektion von 5000 Larven. Der Erfolg zeigte sich einmal bei mehreren aufeinander folgenden Darmuntersuchungen darin, daß die mit bestrahlten Trichinen infizierten Tiere alle Entwicklungsstadien von Darmtrichinen beherbergten. Zum andern ergab eine Zwerchfelluntersuchung der restlichen Versuchstiere 14 d. nach der letzten Infektion eine Fülle von Wandertrichinen der zweiten Infektion bei den Versuchstieren, die aber keine eingekapselten Larven von der ersten Infektion aufwiesen. Umgekehrt enthielt das Zwerchfell der Kontrolltiere, die mit unbestrahlten Trichinellen infiziert

fiziert waren, eine Menge eingekapselter Muskeltrichinen, aber keine frischen Wandertrichinen. Dieses offenbare Ausbleiben einer Immunisierung mit bestrahlten Trichinenlarven dürfte zum Teil auf die verhältnismäßig kleine Anzahl von Trichinellen zurückzuführen sein, die für die Erstinfektion benutzt wurden. Denn während Magath & Thompson dazu 500 Larven verwendeten, benutzten z.B. Levin & Evans (10) 4000 Stück pro Ratte. Auf Grund der späteren Versuche von Gould & ~~af~~ (23) und von Kim (29) ist ferner die zu hohe Strahlendosis für den Mißerfolg der Immunisierungsversuche mit exponierten Larven verantwortlich zu machen.

Gould, Gomberg, Beithell, Vilella & Hertz klärten (1955) in einer Reihe von Untersuchungen (22; 23; 24) weitere Fragen des Verhaltens bestrahlter Trichinellen. Zunächst beschäftigten sich die Autoren mit der Frage, ob eine Infektion mit Trichinellen, die einer reifungshemmenden Dosis (18 000 r Co-60) ausgesetzt waren, in der Lage seien, Darmaffektionen und andere Symptome zu verursachen, wenn genügend große Mengen durch Genuß bestrahlten Fleisches aufgenommen werden. Zur Klärung dieses Problems wurden Ratten mit bestrahlten Larven in einer solchen oder noch größeren Anzahl infiziert, als bei Verwendung unbestrahlter Larven tödlich ist. Die zur Infektion verwendeten Larven wurden durch Verdauung gewonnen und in vitro zwei verschiedenen Strahlendosen von Co-60 exponiert, nämlich 10 000 und 18 000 r. Die Strahlenquelle hatte eine Stärke von 1 kc., die Dosisleistung betrug 1.333 r/min.

Alle mit bestrahlten Trichinellen infizierten Ratten eliminierten die Parasiten schneller aus dem Darm als solche Tiere, denen normale Trichinen verabfolgt wurden. Diesen Umstand veranschaulichte insbesondere ein Versuch, in dem die Versuchsratten mit je 12 000 Trichinellen infiziert wurden, die man mit 10 000 r bestrahlt hatte. Die Kontrollratten erhielten dieselbe Menge unbestrahlter Larven, woran sie mit einer Ausnahme alle verendeten. Von den bestrahlten Trichinen konnten zu jedem Zeitpunkt der Untersuchung wesentlich geringere Mengen aus dem Wirtsdarm wiedergewonnen werden als von den unbestrahlten.

Daß die 10 000 r nicht zur Sterilisierung ausreichten, zeigte sich bei der Muskeluntersuchung von Versuchsratten, die im Durchschnitt noch rund 700 Trichinenlarven beherbergten.

Wurden die 12 000 zur Infektion verwendeten Trichinenlarven (48 - 60/g Körpergewicht) nach einer Bestrahlung mit 10 000 r verfüttert, so verursachten sie leichte Diarrhoen bei den Wirtstieren und eine vorübergehende Gewichtsabnahme im Vergleich zu tödlichen Enteritiden und schwerem Gewichtsverlust bei den Kontrollen. Eine Erhöhung der Strahlendosis auf 18 000 r bei gleicher Zahl infizierender Larven ließ keine der Krankheitssymptome mehr auftreten, die bei den Kontrolltieren manifest wurden, also weder Verlangsamung, Apathie oder Gewichtsverlust noch Diarrhoen. Die aufgenommenen bestrahlten Larven wurden trotz der großen Anzahl (im Mittel 68 pro g Körpergewicht) schnell aus dem Wirtsdarm eliminiert. Weder die zwei am 7. d. verendeten noch die acht am 30. d. p.i. getöteten Ratten beherbergten irgendwelche Darmtrichinen. Es ist aber erwähnenswert, daß 2 von den am 30. d. getöteten Ratten einige, wenn auch sehr wenige Muskeltrichinen aufwiesen, so daß nach diesem Befund die sterilisierende Dosis nicht unter 18 000 r anzunehmen wäre. Selbst eine Infektion mit 24 000 Larven je Versuchstier (163 Stück/g Körpergewicht) verursachte dann bei fast keiner Ratte Diarrhoen, wenn man die Larven einer Bestrahlung mit 18 000 r ausgesetzt hatte.

Eine weitere Untersuchung von Gould und Mitarbeitern aus dem Jahr 1955 (23) sucht die früher von Levin und Evans (10), und von Magath und Thompson (21) mit widersprechenden Ergebnissen beantwortete Frage noch einmal zu klären, inwiefern nämlich bestrahlte Trichinenlarven in der Lage sind, in ihrem Wirt eine Immunität gegen weitere Infektionen hervorzubringen. Die Versuche wurden mit viererlei Dosen von Co-60-Strahlung durchgeführt, d.h. mit 10 000 r, die den größten Teil der Trichinen vermehrungsunfähig machen, und mit 18 000 r, welche die meisten an der Reifung zu erwachsenen Darmtrichinen hindern; ferner mit 6000 und 12 000 r.

Die Infektion der Ratten durch Larven, die mit 10 000 r bestrahlt worden waren, erzeugte einen deutlichen Immunitätsgrad, erst recht eine Erstinfektion mit 6000-r-bestrahlten Parasiten. Bestrahlungen der Larven mit 12 000 r ließ bei den Ratten, die mit ihnen infiziert wurden, nur eine geringe und 18 000 r keine feststellbare Immunität gegen Reinfektionen aufkommen.

Die Beobachtung, daß durch verschiedene Strahlendosen zwar die weitaus größte Mehrzahl von Trichinen in charakteristischer Weise geschädigt wird, ein kleiner Anteil indessen eine solche Behandlung übersteht, veranlaßte Gould und Mitarbeiter, die Möglichkeit zu prüfen, ob ein strahlenresistenter Stamm von Trichinellen dadurch zu gewinnen sei, daß sie aufeinanderfolgende Generationen des Parasiten mit ein und derselben Dosis von Co-60 bestrahlten und dann auf ihre Fortpflanzungsfähigkeit prüften (24).

Methode: Zur Klärung dieser Frage setzten die Autoren zunächst 5 Gruppen von Ratten ein. Jedes Tier erhielt durch die Magensonde 5000 Larven. Die Versuchsgruppen bestanden aus je 10 - 12 Ratten, die Larven enthielten, welche folgenden Dosen exponiert worden waren: 50 000 r, 30 000 r, 18 000 r und 10 000 r. Die Bestrahlung geschah in vitro an isolierten Larven.

Etwa 2 mens.p.i. tötete man die Tiere, um die Muskeltrichinen durch Verdauung zu gewinnen. Ergab dieses Verfahren eine gewisse Ausbeute, die aber geringer war als 5000 Trichinen je Versuchsgruppe, so wurde diese Anzahl von Trichinellen durch unmittelbares Weiterverfüttern an zusätzliche Ratten vermehrt. Waren so genügend Larven einer Gruppe gewonnen, dann bestrahlte man sie erneut mit Co-60 und gab sie nicht infizierten Ratten ein.

Ergebnisse: 50 000 und 30 000 r verhinderten die Reproduktion vollständig (bei 24 Ratten). Von 12 Ratten, die mit 18 000 r bestrahlte Larven erhalten hatten, konnten insgesamt nur 59 Trichinellen gewonnen werden (im Mittel also 5). Diese Larven wurden zur Vermehrung weiterverfüttert. Geschah dies nach erneuter Exposition gegenüber 18 000 r, so konnten im Mittel nur 3 Larven je Ratte erhalten werden (18 Larven aus 6 Ratten). Es scheint sich daher keine Strahlenresistenz ausgebildet zu haben. Ähnliche Ergebnisse traten zu Tage bei Verwendung von Muskeltrichinellen, die mit 10 000 r von Co-60 bestrahlt worden waren. Hier sank der Mittelwert der gefundenen Muskeltrichinen von der ersten bestrahlten Generation zur nächsten bestrahlten von 455 auf 12. (Die Angabe der Zahl von Versuchstieren fehlt) Immerhin stieg der Wert von 12 bei der nächstbestrahlten Generation auf 35 an.

Aus diesen Versuchen ergibt sich kaum ein Hinweis auf die Entstehung strahlenresistenter Stämme, zumindest bei den angewandten Dosen.

Die Reihe ihrer Veröffentlichungen über Strahlenwirkung an *Trichinella spiralis* setzten Gould und Mitarbeiter 1957 fort (26), wobei sie die Wirksamkeit von Co-60-Strahlen einer Kilocurie-Quelle (bei einer Dosisleistung von 1333 rep/min) derjenigen gegenüberstellten, die von einer Röntgenröhre ausging bei 245 kV, 18 mA und einer Filterung von 0,5 mm Cu und 1 mm Al, wobei die Focus-Objekt-Distanz (FOD) = 23 cm und die Dosisleistung 312 r pro Minute betrug. Für den angewandten Energiebereich und die Art des bestrahlten Materials wurde angenommen, daß die Begriffe Röntgeneinheiten (r) und Einheiten des physikalischen Röntgenäquivalents (rep) gegeneinander austauschbar seien. Im folgenden werden die beiden Einheiten zur Unterscheidung der Strahlenquelle verwendet, indem die Röntgenstrahlen mit r, die Strahlung des Co-60 in rep angegeben sind.

Als Versuchstiere verwendeten die Autoren wieder Albinoratten und als Infektionsdosis 5000 isolierte Trichinellen je Ratte, welche sie Strahlenmengen von entweder 1000 - 30 000 rep Co-60 oder 1000 - 8000 r Röntgenstrahlen aussetzten. Die Larven suspendierten sie zur Bestrahlung in Leitungswasser. Zur Trichinenuntersuchung wandten Gould et al. folgende Verfahren an:

1) Zweimalige Spülung des zerstückelten Rattendarmes zur Gewinnung einer Suspension von Darmtrichinellen. Der Verbleib der Parasiten im Dünndarm wurde am 3. und 6. d.p.i., manchmal noch öfter kontrolliert.

2) Herstellung mikroskopischer Gewebsschnitte des Dünndarms zur Durchmusterung auf Trichinen.

3) Anfertigung histologischer Schnitte aus Zunge, Zwerchfell, Skelett- und Herzmuskulatur etwa 35 d.p.i. zur Feststellung des Ausmaßes der Trichineninvasion und der Entzündungsvorgänge.

4) Gewinnung von Larven der zweiten Generation durch Verdauung der Rattenkerne etwa 35 d.p.i. mit einer Pepsin-Salzsäurelösung im Brutschrank.

5) Beobachtungen über die Struktur der lebenden Würmer, die sich von bestrahlten Larven (2000 - 6000 r, bzw. 1000 - 18 000 rep) entwickelten im Vergleich zu den unbestrahlten Parasiten.

Ergebnisse: Die Befunde dieser Arbeit sind im Zusammenhang mit meinen eigenen Feststellungen besonders darin bemerkenswert, daß nicht bei allen Strahlendosen eine Verminderung der Nachkommen exponierter Trichinellen verzeichnet wurde, sondern bei einer Röntgenbestrahlung mit 1000 r die Trichinen sich um 73,5 % besser vermehrten als die nichtexponierten Parasiten. Bei der geringen Zahl von 4 Versuchs- und Kontrolltieren darf es nicht verwundern, daß die Autoren diesem unerwarteten Resultat weiter keine Beachtung schenkten und es als Ausdruck der statistischen Streubreite werteten. Wie der Verfasser dieser Arbeit aber später an Hand eines ungleich größeren Tiermaterials bei den eigenen Versuchen zeigen wird, ist dieses Ergebnis keineswegs als zufälliger Befund zu verstehen, sondern als Ergebnis der qualitativ andersartigen Wirkung relativ (d.h. in bezug auf *Trichinella spiralis*) niedriger Dosen von Röntgenstrahlen. So fanden Gould und Mitarbeiter bei der Verdauung der Rattenmuskulatur 35 d.p.i. 403 500 Larven im Durchschnitt von 4 Versuchstieren, die sie mit 1000-r-bestrahlten Parasiten infiziert hatten, aber nur ein Mittel von 232 500 Muskeltrichinen bei den nicht exponierten Trichinellen infizierten Kontrollen.

Ebensowenig wie der vermehrte Anzahl von Nachkommen exponierter Larven schenkten die Autoren ihre Aufmerksamkeit der Erscheinung, daß sich nach Bestrahlung mit verhältnismäßig geringen Mengen Röntgen- oder Kobalt-60-Strahlung die Parasiten länger im Wirtsdarm zu halten vermochten als normale Trichinellen. Aus ihrem Versuchsprotokoll geht hervor, daß die einer Dosis von 1000 r

ausgesetzten Larven sowohl am 3. wie am 6. d.p.i. zahlreicher im Rattendarm ansässig waren als die unbestrahlten Würmer. Bei Exposition gegenüber 2000 rep Co-60 wurden auch, verglichen mit den Kontrollen, mehr Darmtrichinen am 3. d.p.i. gewonnen, am 6. d.p.i. waren die ermittelten Anzahlen praktisch gleich unter bestrahlten und nichtbestrahlten Trichinellen. In mehreren Fällen konnten auch nach stärkerer Bestrahlung noch größere Mengen Trichinen aus dem Darm der Ratten gewonnen werden als bei den entsprechenden Kontrollen; so bei 2000 r und bei 6000 rep. Isoliert betrachtet, wären diese Befunde wegen der stets mäßigen Anzahl Versuchstiere je Gruppe (2 - 6) durchaus problematisch; Da sie aber sowohl mit entsprechenden Erhebungen von Tyzzer und Honeij (1) und besonders von Ch. W. Kim (29) übereinstimmen, sind sie doch für denkwürdig zu halten.

Elimination der Trichinellen aus dem Darm: Eine deutliche Verminderung in der Anzahl der Darmtrichinen fanden Gould & Mitarbeiter nach Bestrahlung mit 8000 rep bzw. 4000 r; in anderen Versuchen schon bei 5000 rep oder 2000 r. Praktisch vollständig war 6 d.p.i. die Beseitigung der Darmtrichinen nach Exposition gegenüber 18 000 rep oder 5000 r und 3 d. nach Bestrahlung mit 6000 r. Bei Anwendung von 18 000 rep oder 7000 r wurden die Parasiten sämtlich innerhalb von 36 - 48 Stunden aus dem Darm eliminiert; während im eigenen Versuch selbst nach 60 h noch zahlreiche Trichinen nach Bestrahlung mit 7000 r im Rattendarm gefunden wurden. Nicht bestrahlte Trichinellen verschwinden innerhalb 16 d. vollständig oder weitgehend aus dem Intestinum tenue der Albinoratte.

Die Untersuchung mikroskopischer Schnitte des Dünndarms, welche 2 - 48 h nach Infektion von Ratten mit exponierten Trichinen (18 000 rep oder 6000 bis 8000 r) gewonnen wurden, ließen erkennen, daß die Trichinen, falls vorhanden, gewöhnlich in der Mukosa eingebettet lagen, wie es den unbestrahlten Parasiten entsprechen soll. Indessen kehren nach Piekarski 20 - 24 h p.i. die Würmer wieder in das Darmlumen zurück (51).

Sterilisierung der Darmtrichinen: Als Kriterium für die Fortpflanzungsfähigkeit der Darmtrichinen geben die Autoren wieder das Ausmaß der Muskelinvasion 35 d.p.i. Dabei zeigt sich eine beträchtliche Verminderung in der Anzahl der Muskeltrichinen nach Bestrahlung mit 6000 rep oder 2000 r. Von der Strahlungsdosis 12 000 rep an wurden keine Larven in der Muskulatur der infizierten Tiere mehr gefunden. Bei Anwendung von 4000 r und mehr fehlte auch jeder nennenswerte Muskelbefall. Indessen wurden als Nachkommen mit 6000 r bestrahlter Larven immerhin noch 6 Muskeltrichinen im Mittel dreier Ratten gewonnen, sodaß streng genommen eine Dosis sterilisans von 8000 r aus den Versuchen hervorgeht.

Morphologische Veränderungen: Die Messung von Darmtrichinen offenbarte eine merkbare Verkürzung der bestrahlten weiblichen und männlichen Parasiten im Vergleich zu unbestrahlten. Nach Exposition der Larven gegenüber 6000 r erwies sich das Wachstum der Darmtrichinellen 24, 36 und 48 h p.i. als gehemmt. Die Aufzählung der zahlreichen morphologischen Veränderungen im Gefolge einer Strahlenexposition soll hier übergangen werden. Es ist aber erwähnenswert, daß es offenbar einer gewissen Latenzzeit bedarf, um die Strahlenschäden sichtbar werden zu lassen. So waren 12 - 18 h p.i. mit 4000 r noch keine morphologischen Veränderungen an den Würmern im Darm feststellbar, obwohl sich 24 h nach Infektion mit so exponierten Larven schon unter anderen Anomalitäten eine Größenverminderung offenbarte. Dieses Kleinerbleiben der bestrahlten Parasiten äußerte sich vorwiegend an der Länge, kaum an der Breite. Es betraf im weiteren Maße Weibchen als Männchen. Eine Verkürzung des Wurmkörpers

wurde 3 und 6 d.p.i. dann gemessen, wenn die Larven einer Dosis von 6000 rep bzw. 2000 r oder mehr exponiert worden waren. Größere Strahlenmengen verkürzten die Latenzzeit der Wachstumshemmung. Bei 2000 r zeigten sich die Gonaden sowohl der Weibchen als auch der Männchen degeneriert und nur ein geringer Teil der weiblichen Darmtrichinen wurde besamt. Bei höheren Dosen nahmen die Verfallserscheinungen zu. Es zeigte sich Schrumpfung der Ovarien, ferner Verdickung und knotige Schwellung der Kutikula, granuläre Degeneration und Zerfall der Eizellen.

Sadun, Norman & Brooke (27) prüften 1957 erneut das Problem, ob bestrahlte Trichinenlarven in der Lage sind, eine wirksame Immunität gegen spätere Reinfektionen zu vermitteln. Wie erwähnt, war diese Frage schon früher von Levin und Evans (10), Hendricks (14), Magath & Thompson (21), sowie von Gould und Mitarbeitern (23), aber in unterschiedlicher Weise beantwortet worden. Eine ausführliche Schilderung der Versuche von Sadun & al. gehört nicht in diesen Zusammenhang. Wohl ist aber ihr Befund von Interesse, daß auch Röntgenbestrahlung mit 13 000 r die Ansiedlung von Trichinen in der Muskulatur sowohl von Ratten als auch von Kaninchen nicht verhindern konnte.

Im übrigen fanden die Autoren durch Anwendung der Flockungs- und der Komplementbindungsreaktion keine Ausbildung von Antikörpern nach einmaliger Infektion mit bestrahlten Trichinenlarven, selbst bei Verabfolgung so großer Larvenmengen wie 100 000 Stück je Versuchskaninchen, gleichgültig auch, ob zur Bestrahlung 13 000 oder 20 000 r verwendet wurden. Lediglich nach wiederholten Stimulationsinfektionen mit bestrahlten Larven konnten Sadun & Mitarb. einen gewissen, wenn auch geringen und bald abfallenden Titer von Trichinen-Antikörpern im Serum der Kaninchen nachweisen.

Eine Notiz über den Einfluß von Bestrahlung auf die Entwicklung eines anderen parasitären Wurmes, nämlich der Filarie *Setaria digitata* findet sich bei Dissanaike (28) in einer Arbeit von 1957. Diese befaßt sich mit der Entwicklung einer Methode zum Studium der frühen Stadien von Filarieninfektionen durch radioaktive Markierung mit P^{32} .

Hinsichtlich der Strahlenwirkung auf Filarien ist bemerkenswert, daß die Entwicklung der Larven von *Setaria digitata* in der durch Radiophosphor markierten Moskitofliege *Armigeres obturans* bei einer Einwirkungsdauer der Radioaktivität von 12 d. (in denen sich die Filarienlarven in den weiblichen Moskitos in das 3. Stadium entwickeln) nicht ernstlich beeinträchtigt war, obwohl dabei $14,5 \times 10^5$ erg/g, das entspricht ungefähr 16 000 rep., auf die Larven einwirkten. Eine Eiablage kam aber nicht zustande.

Ch. W. Kim (29) veröffentlichte 1957 eine kritische Untersuchung über das bislang widersprüchlich gelöste Problem der Immunisierung gegen Trichineninfektionen mit Hilfe bestrahlter Trichinenlarven (vgl. 10, 14, 21, 23 und 35). Die Ergebnisse seiner Versuche geben den Befunden von Hendricks (14) recht, denen zufolge eine Immunität auf Grund der Ingestion bestrahlter Trichinenlarven dann eintritt, wenn wiederholt mit diesen Larven vorinfiziert wurde. Dabei konnte Kim keine signifikante Abhängigkeit des Immunitätsgrades von der angewandten Strahlenmenge zwischen 1750 und 5250 r feststellen. Lediglich eine Bestrahlung mit 7000 r schien den exponierten Larven immunisierende Fähigkeit zu nehmen. (Vergleiche jedoch das andersartige Ergebnis der an diese Arbeit anknüpfenden Untersuchungen von Larsh & al. (35)). In unserem Zusammenhang interessieren aber weniger die eigentlichen Immunitätsstudien Kims als seine Voruntersuchungen, in denen er die Wirkung einiger Röntgenstrahldosen auf die Entwicklungsphasen der *Trich. spiralis* zu klären suchte. Zu diesem Zweck ex-

ponierte er in einer Nährlösung suspendierte Trichinenlarven in Petrischalen einer Röntgenstrahlenquelle im Abstand von 18 cm bei 220 kV, 20 mA, einer Dosisrate von 576 - 620 r/min (in Luft) und bei einer Filterung mit 0,5 mm Cu und 1 mm Al. Durch diese Bestrahlung wurde einmal die Dosis ermittelt, welche die erwachsenen Würmer fortpflanzungsunfähig machte. Als Kriterium dafür galt das Fehlen einer Muskelinvasion 28 - 35 d. p.i. Zum anderen wurde festgestellt, bei welcher Dosis die Larven die Fähigkeit einbüßten, sich zu erwachsenen Trichinen weiterzuentwickeln. Hierüber fiel die Entscheidung auf Grund der Untersuchung von Formmerkmalen der Darmwürmer am 3. d.p.i. Zudem wurde durch Darmuntersuchungen an mehreren Tagen nach der Infektion der Einfluß verschiedener Strahlendosen auf die Verweildauer der Trichinellen im Darm studiert. Als Versuchstiere verwendete Kim Mäuse, die er mit je 200 Larven infizierte.

Ergebnisse: Bei Auszählung der Darmtrichinen vom 2. bis 28. d.p.i. stellte er fest, daß zwar die Verweildauer der exponierten Würmer im Darm der Mäuse umso kürzer war, je größere Strahlendosen sie erhalten hatten; es fällt aber auf, daß bei Anwendung verhältnismäßig geringer Strahlendosen wesentlich mehr Trichinen in den ersten d.p.i. im Darm verbleiben als bei den unbestrahlten Larven. So fanden sich nach Exposition gegenüber 1750 r am 2. d.p.i. 163 Trichinellen im Durchschnitt von 6 Versuchsmäusen, im Vergleich zu nur 93 Würmern im Mittel der 6 Kontrolltiere. Das entspricht einer Zunahme von >75 %. Ein stärkerer Darmbefall am 2. d.p.i. zeigte sich auch noch nach Bestrahlung mit 3500 u. 5250 r. Erst eine Expositions-dosis von 7000 r führte zu einer merklichen Verminderung der Darmtrichinen am 2. d.p.i., während am 21. d.p.i. alle exponierten Trichinellen, auch die mit nur 1750 r bestrahlten, gegenüber den Kontrollen erheblich verringert waren und im Falle der Exposition gegenüber 7000 r schon völlig fehlten. Die Bestrahlung mit 8750 r äußerte sich schon am 7. d.p.i. in gänzlicher Abwesenheit von Trichinellen im Darm. Die Entwicklung der Larven zu erwachsenen Würmern verhinderten Strahlendosen ab 5250 r und eine Ansiedlung von Muskellarven unterblieb nach einer Bestrahlung mit 3500 r und mehr.

Dissanaike (30) erwähnt 1958 einen Einfluß von Betastrahlen auf den amerikanischen Hakenwurm in einer Arbeit über dessen Markierung mit P-32. Diese Verabreichung von Radiophosphor geschah zu dem Zweck, den Lebenszyklus des *Necator americanus* und ähnlicher parasitischer Nematoden besser studieren zu können. Die Entwicklung der aus Faeces gewonnenen Eier vollzog sich in einer Holzkohlenkultur, die als P-32-Quelle H_3PO_4 in Salzsäure enthielt.

Ergebnisse: In allen Versuchen entwickelten sich die Larven offensichtlich normal. Sogar in der Kultur, bei der die aufgenommene Strahlenmenge zu 30 000 rad (3×10^6 erg/g) für die Entwicklungsdauer der 14 Tage geschätzt wurde, gab es kein Anzeichen verzögerten Wachstums. Ganz im Gegenteil produzierte diese Kultur augenscheinlich die größte Anzahl von Larven. Der Autor leitet aus diesem Ergebnis keine allgemeinen Schlüsse ab, was verständlich ist, da diese Kulturbedingungen nur einmal untersucht wurden. Mir erscheint es aber auf Grund meiner gleichsinnigen Befunde bei *Trichinella spiralis* als Ausdruck einer biologischen Gesetzmäßigkeit.

Jarrett & Mitarbeiter gaben 1958 ihre Erfolge bekannt, die sie bei der Impfung gegen die bovine Lungenwurmkrankheit mit röntgenbestrahlten Larven von *Dictyocaulus viviparus* erzielt hatten. Zwar gehören diese Untersuchungen nicht im engeren Sinne zu meinem Thema. Da es sich jedoch bei *Dictyocaulus* auch um eine parasitische Nematode handelt wie bei *Tr. spiralis*, so sei doch kurz über die in Frage kommenden Arbeiten (31 & 32) berichtet. Jarrett u.a. hatten neben der Verwendung röntgenbestrahlter Larven noch andere Immunisierungsmethoden gegen die Lungenwurmkrankheit des Rindes erprobt. Röntgenbestrahlte Larven schienen aber sowohl wirksamer wie ökonomischer zu sein bei der Prophylaxe dieser Krankheit. *Dictyocaulus viviparus* gelangt mit dem Futter in den Darm, wandert durch die Mesenteriallymphknoten und gelangt von hier aus in die Lungen, wo er Verletzungen verursacht, bevor er seine Endbesiedlung in den Bronchien und der Trachea durchführt. Dabei treten je nach Befallsgröße bei den Rindern Pneumonien mit Kurzatmigkeit, Bronchitiden und allgemeine Krankheitszeichen auf.

Bei der Immunisierung galt es, die Wurmlarven so weit abzuschwächen, daß sie zwar noch die Mesenteriallymphknoten erreichten und so einen Antigeneffekt ausübten, dann aber abstarben, ohne bis an die Lungen vorgedrungen zu sein, so daß die pathologische Wirkung, die mit der Lungenwanderung einhergeht, entfiel. Das wurde erreicht durch Exposition der Larven gegenüber X-Strahlen und Co-60.

In den beiden zitierten Arbeiten verwendeten die Autoren Röntgenstrahlen, und zwar die Dosis von 40 000 r, nachdem sie eine umfangreiche Skala von Bestrahlungsdosen erprobt hatten. Eine einfache stimulierende Infektion mit 4000 bestrahlten Larven vermittelte den Versuchskälbern eine wirksame Immunität, die sich nicht in signifikanter Weise von derjenigen unterschied, die durch normale Larven erzielt wurde.

Selbst die Verabfolgung von nur 1000 bestrahlten Larven von *Dictyocaulus* zeitigte einen erwünschten Immunitätsgrad bei gleichzeitig geringerer Gefährlichkeit. Auch in diesem Fall fand man bei der Obduktion praktisch keine Lungenläsionen bei den immunisierten Tieren. Die Letalität betrug unter den geimpften Kälbern 20 % im Vergleich zu 83 % bei den nichtimmunisierten Kontrollen, wenn beide Gruppen einer parasitenverseuchten Weide exponiert wurden.

1958 untersuchten Moskwa & Mitarbeiter (33) den Strahleneinfluß auf die Trichinose bei infizierten Versuchstieren (Ratten).

Die Ratten erhielten 3 Tage vor der Infektion eine Dosis von 100 r und p.i. zweimal im Abstand einer Woche eine Bestrahlung mit je 50 r, so daß die Trichinellen insgesamt einer Strahlenmenge von maximal 200 r exponiert wurden.

Die Infektion der Ratten geschah durch Verfütterung von trichinösen Rattenfleischstücken, die je Tier 680 - 800 Larven enthielten. Die Ratten wurden nach der Infektion 5 Wochen lang beobachtet. Die Bestrahlung hatte keinerlei abschwächenden Einfluß auf den Verlauf der Trichinose, wie schon Tyzzer & Honeij (1), sowie Semrad (3) erkannt hatten; vielmehr verlief die Krankheit schwerer als bei den nur infizierten und den nur bestrahlten Kontrollen. Die Befunde über Leukozytose und Eosinophilie des Blutes stimmen mit den Beschreibungen Semrads nicht überein, denn Moskwa & Mitarbeiter fanden eine Verminderung der Leukozyten allgemein und der Eosinophilen im besonderen bei den infizierten bestrahlten Tieren. Fünf Wochen nach der Infektion wurde der Muskelbefall bei den

Versuchsratten kontrolliert, wobei sich keine signifikanten Unterschiede zeigten, je nachdem ob die Tiere exponiert waren oder nicht.

Immerhin ~~hatte~~ **ist** es im Zusammenhang der eigenen Ergebnisse erwähnenswert, daß sich bei den bestrahlten Ratten im Mittel mehr Larven in der Muskulatur befanden (4518) als bei den unbestrahlten (4024).

Kraybill (34) fand 1959 bei seinen Fütterungsversuchen mit bestrahltem trichinösem Schweinefleisch an Ratten im wesentlichen die gleichen Ergebnisse wie früher Gould et al. (19). Bei Anwendung von Co-60 betrug die zur Sterilisierung der Larven notwendige Strahlendosis 11 000 rad, während bei Spaltproduktgemischen anscheinend 9300 rad dazu ausreichten. Die Dauer der Exposition variierte zwischen 320 min (vorderes Viertel) und 1185 min (hinteres Viertel). Die zwischen dem Schlachten und dem Zerteilen liegende Zeit (24 Std.) könnte vorteilhaft für die Bestrahlung verwendet werden. Eine Aromaveränderung des Fleisches wurde bei den in Frage kommenden Dosen nicht festgestellt.

Larsh, Race & Goulson (35) knüpften (1959) mit ihren Immunitätsversuchen an die Ergebnisse von Kim (29) an. Zur Abschwächung der immunisierenden Trichinenlarven verwendeten sie die Röntgenstrahlendosis von 7000 r, welche nach Kim die Entwicklung der Larven zu erwachsenen Würmern verhindern soll. Das Bestrahlungsverfahren übernahmen sie ebenfalls von Kim (s.o.). Die serologischen Untersuchungen wurden mit dem Haemagglutinationstest nach Kagan und Bargai (1956) durchgeführt.

Ergebnisse: Mäuse, die eine einmalige stimulierende Infektion mit bestrahlten Trichinellen erhalten hatten, bewiesen nach Belastungsinfektion mit unbestrahlten Trichinenlarven etwa denselben Grad an Immunität wie diejenigen Mäuse, die ceteris paribus mit unbestrahlten Trichinen immunisiert worden waren; jedoch war ihr Titer an Serumantikörpern beträchtlich niedriger als bei den letzteren. Histopathologische Untersuchungen des proximalen Dünndarmabschnitts ergaben nur quantitative Unterschiede in der Ausbildung entzündlicher Reaktionen bei den zwei Gruppen infizierter Mäuse.

Die Schlußfolgerung der Autoren muß auf Grund der eigenen Befunde allerdings in Frage gestellt werden, daß nämlich die Darmtrichinen vor ihrer Ausreifung allein dazu in der Lage seien, eine deutliche Immunität hervorzurufen; da nicht sicher ist, ob nicht ein Teil der Larven herangereift sei.

Als einzige Autoren auf dem Kontinent dürften bisher Hartung und Becht (36) Strahlenwirkungen bei *Trichinella spiralis* eingehender geprüft zu haben. Als Strahlenquelle verwendeten sie den Betastrahler P-32.

Exponiert wurde eine Aufschwemmung peptisch isolierter Trichinenlarven in der radioaktiven Lösung von Na_2HPO_4 , die durch ein Rührwerk ständig homogen blieb. Die Dosisleistung betrug 750 bis 1000 rad/h.

Zur Infektion mit je 300 bzw. 500 bestrahlten Trichinellen verwendeten die Autoren etwa gleich alte Mäuse. Sie töteten aus jeder Dosisgruppe 3 Tiere 5 d.p.i. zur Ermittlung von Darmtrichinen und ließen je weitere 3 Mäuse bis zum 35. d.p.i. für die peptische Verdauung auf Muskeltrichinen am Leben.

Ergebnisse: Schon eine Dosis von 500 rad verringerte die Muskelinvasion in erheblichem Maße verglichen mit den Kontrollen. Als sicher sterilisierende Dosis sind 4000 rad angegeben. Weder Darm- noch Muskeltrichinen fanden sich nach einer Exposition der Larven gegenüber 8500 rad, und eine Abtötung so gut wie aller Trichi-

nellen kam durch Bestrahlung mit 48 000 rad zustande.
Bei Auswertung dieser Ergebnisse ist darauf zu achten, daß die angegebenen verhältnismäßig geringen Dosen zum Teil darauf zurückzuführen sein dürften, daß P-32 von den Trichinenlarven inkorporiert wird, wie schon Mc. Coy (8) gezeigt hat.
Resistenzbestimmungen bei Mäusen, die zweimal mit 4000-r-bestrahlten Trichinenlarven infiziert waren, ergaben einen nachweisbaren Immunitätsgrad gegen eine Superinfektion mit 500 normalen Larven 14 d. nach der zweiten Stimulationsinfektion.

Zusammenfassung der Literatur

Eine Übersicht der Hauptergebnisse aus den referierten Beiträgen lasse ich in Tabellenform folgen. Es fällt in dieser Zusammenstellung auf, daß die für eine umschriebene Änderung verantwortlich gemachten Strahlendosen erheblich schwanken. Während z.B. Semrad (3) die sterilisierende Dosis mit 1200 r angibt, findet man in einer Arbeit von Gould et alii (16) die sterilisierende Wirkung der Strahlen erst bei 15 000 r gewährleistet. Aus 10 Angaben über sterilisierende Röntgenstrahlendosen errechne ich einen Mittelwert von 7073 r. Diese Strahlenmenge liegt erheblich höher als der Wert von 4000 r, der oft, besonders in der Sekundärliteratur, als sterilisierende Dosis für Trichinenlarven genannt wird.

Auch meine Untersuchungen haben gezeigt, daß 7000 r nicht ausreichen, um den Trichinellen die Fortpflanzungsfähigkeit zu entziehen. Die verbreitete Ansicht, eine Dosis von 4000 r reiche zur Sterilisierung von Trichinenlarven aus, ist zum Teil der wenig kritischen Auslegung der Versuchsergebnisse durch die Forscher selbst zur Last zu legen. So nennen Gould & alii 1957 (26) 4000 r als ermittelte Dosis sterilisans, obwohl in Wirklichkeit erst 8000 r in ihren eigenen Versuchen jegliche Vermehrung unterbanden. Oft sind die Verfasser geneigt, eine geringe Zahl vermehrungsfähig gebliebener Parasiten zu übergehen. Wie aber eigene Versuche gezeigt haben, sind die wenigen Nachkommen hoch bestrahlter Trichinellen sehr wohl fortpflanzungsfähig und könnten bei Vernachlässigung der Ursprung neuer Trichinenvermehrung sein. Ein zweiter Grund für die verbreitete Überschätzung sterilisierender Strahlendosen liegt darin, daß allgemein, so auch von Gould u.a., die in vitro bei entkapselten Larven gefundenen Werte genannt werden. Die Vergleiche von Gould und Mitarbeitern (16 & 17) haben indessen gezeigt, daß entkapselte Larven erheblich strahlensensibler sind als intakte Muskeltrichinellen.

Für die praktische Anwendung, aber auch in der Biologie, interessiert weniger der Einfluß von Strahlung auf Trichinen-Artefakte, vielmehr auf möglichst im natürlichen Milieu belassene Trichinenlarven.

Die im folgenden darzustellenden eigenen Untersuchungen wurden durch Exposition unverdauter Larven innerhalb der Muskulatur gewonnen. Damit kann die angewandte Methode den Anspruch erheben, schonender vorzugehen, als es in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle geschah.

Tabellarische Literaturübersicht

onen

e

Zusammenfassung der Literatur

Eine Übersicht der Hauptergebnisse aus den referierten Beiträgen lasse ich in Tabellenform folgen. Es fällt in dieser Zusammenstellung auf, daß die für eine umschriebene Änderung verantwortlich gemachten Strahlendosen erheblich schwanken. Während z.B. Semrad (3) die sterilisierende Dosis mit 1200 r angibt, findet man in einer Arbeit von Gould et alii (16) die sterilisierende Wirkung der Strahlen erst bei 15 000 r gewährleistet. Aus 10 Angaben über sterilisierende Röntgenstrahlendosen errechne ich einen Mittelwert von 7073 r. Diese Strahlenmenge liegt erheblich höher als der Wert von 4000 r, der oft, besonders in der Sekundärliteratur, als sterilisierende Dosis für Trichinenlarven genannt wird.

Auch meine Untersuchungen haben gezeigt, daß 7000 r nicht ausreichen, um den Trichinellen die Fortpflanzungsfähigkeit zu entziehen. Die verbreitete Ansicht, eine Dosis von 4000 r reiche zur Sterilisierung von Trichinenlarven aus, ist zum Teil der wenig kritischen Auslegung der Versuchsergebnisse durch die Forscher selbst zur Last zu legen. So nennen Gould & alii 1957 (26) 4000 r als ermittelte Dosis sterilisans, obwohl in Wirklichkeit erst 8000 r in ihren eigenen Versuchen jegliche Vermehrung unterbanden. Oft sind die Verfasser geneigt, eine geringe Zahl vermehrungsfähig gebliebener Parasiten zu übergehen. Wie aber eigene Versuche gezeigt haben, sind die wenigen Nachkommen hoch bestrahlter Trichinellen sehr wohl fortpflanzungsfähig und könnten bei Vernachlässigung der Ursprung neuer Trichinenvermehrung sein. Ein zweiter Grund für die verbreitete Überschätzung sterilisierender Strahlendosen liegt darin, daß allgemein, so auch von Gould u.a., die in vitro bei e n t k a p s e l t e n Larven gefundenen Werte genannt werden. Die Vergleiche von Gould und Mitarbeitern (16 & 17) haben indessen gezeigt, daß entkapselte Larven erheblich strahlensensibler sind als intakte Muskeltrichinellen.

Für die praktische Anwendung, aber auch in der Biologie, interessiert weniger der Einfluß von Strahlung auf Trichinen-Artefakte, vielmehr auf möglichst im natürlichen Milieu belassene Trichinenlarven.

Die im folgenden darzustellenden eigenen Untersuchungen wurden durch Exposition unverdauter Larven innerhalb der Muskulatur gewonnen. Damit kann die angewandte Methode den Anspruch erheben, schonender vorzugehen, als es in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle geschah.

Tabellarische Literaturübersicht

Autoren	Jahr der Veröffentlichung	Untersuchter Parasit	Versuchstiere Art	Anzahl pro Gruppe	Strahlenquelle	Bestrahltes Material	Dosis sterilisierungs +)	Dosis amaturia ++)	Dosis letalis +++)	Infektionsmaterial	Sonstige Feststellungen
Tyzzer & Honeij (4)	1916	Trichinella spiralis	1) Ratten	1 - 2	Radon in kapillären Glasröhren	infizierte Ratten (supra abdominal)	-	11,8 mc vom 1.-7. d.p.i.	-	eingekeimte Trichinenlarven (Zweischfell)	Schwach bestrahlte Trichinen verbleiben länger im Wirtsdarm als unbestrahlte
			2) Mäuse	2	" "	infizierte Muskulatur	5,5 mc über 12 h	-	6,6 mc über 30' (?)	" "	" "
Schwartz (2)	1921	" "	Ratten		Röntgenröhre	trichinöses Fleisch vom Schwein und Meerschweinchen	Die Strahlendosen sind in willkürlichen und nicht in Röntgen-einheiten ausgedrückt			trichinöses Fleisch vom Schwein und Meerschweinchen	Große Variationsbreite in der Fälschbarkeit der Trichinen
				4	" "	isolierte Larven in vitro	1200 r		1000 r (f.d. Infiz. Ratten)	durch pept. Verdauung isol. Larven	
Semrad (3)	1937	" "	" "	5 - 6	" "	Ratten lebend				durch pept. Verdauung isol. Larven	
Holl, Simon & Hector (5)	1940	" "	" "	7 - 8	elektronischer Schwingkreis	isolierte Larven				peptisch isolierte Larven	
Evans, Levin & Sulkin (9)	1941	Trichinella spiralis	" "		Röntgenröhre	" "	3000 - 6400 r	5000 r			
		Rhabditis bellii	" "		" "	reife Rhabditis-Larven	5000 - 7992 r				längeres Überleben bestrahlter Weibchen in Rhabditis bellii
Levin & Evans (10)	1942	Trichinella spiralis	Ratten	(1 - 3) - 4	" "	peptisch isolierte Larven	> 4000 r			isolierte bestrahlte Larven	Immunsierung durch einfache (einmalige) Infektion mit bestrahlten Larven möglich
Allosta & Burr (12)	1949	" "	" "	(6)	Co60	trichinöses Rattenfleisch	etwa 12 000 r	-	-	trichinöses Rattenfleisch	
Alicata (13)	1951	" "	" "		Röntgenröhre		9000 - 10 000 r	15 000 - 20 000 r	700 000 r		Beobachtung von Degenerationserscheinungen bei Trichinen nach Bestrahlung mit 4000 - 10 000 r
Stoner & Hale (15)	1952	" "	Mäuse		Co60	Mäuse in toto	-	-	-	unbestrahlte isolierte Larven	
Henricks (14)	1952	" "	" "		Röntgenröhre	peptisch isolierte Trichinen	3700 r	3700 r ?	-	peptisch isolierte Trich.-Larven	Immunsierung mit bestrahlten Larven nur durch wiederholte Infektion möglich
Gould, van Dyke & Gomborg (16)	1953	" "	Ratten	2 - 9 (meist nicht angegebene)	Röntgenröhre	trichinöses Rattenfleisch	5000 r	10 000 r (in einem Einzall 250 000 r)	750 000 r	isolierte Trichinenlarven	
							15 000 r	-	mehr als 10 r (f. Schweinefl. geschätzt)		
Gomborg & Gould (17)	1953	" "	" "	3 (mindest.)	Co60	isolierte Trichinenlarven	15 000 r	< 5000 r	-	" "	
						trichinöses Schweinefleisch	12 800 r	18 000 r	750 000 r	" "	
Gould, Gomborg & Bethell (19)	1954	" "	" "	2 - 4	alte Reaktorheizstäbe (gammastrahlen)		11 830 r	um 21 000 r	-	" "	
							Strahlungswerkzeug als das Co60, also um	18 % wirksamer als die Co60, also um		" "	

Magath & Thompson (21)	1955	- - -	- - -	maximal 6	Röntgenröhre	trichinöses Rattendiaphragma	Night mehr als 30 000 r	mehr als 30 000 r	-	Stücke des bestrahlten Rattendiaphragmas	Keine Ausbildung von Immunität durch Infektion mit bestrahlten Trichinenlarven
Gould, Gomberg u. Mitarbeiter (22)	1955	- - -	- - -	6 - 15	Co 60	durch Verdauung isolierte Trichinenlarven	etwa 18 000 r	mehr als 10 000 r	-	durch Verdauung isolierte Trichinenlarven	Infektion mit bestrahlten Larven führt zu erheblicher Immunität (bei Dosen bis 10 000 r)
Gould, Gomberg, Villella & Hertz (26)	1957	- - -	- - -	2 - 6	Röntgenröhre	- - -	12000 rep	750 000 rep	-	- - -	Nach Bestrahlung mit 1000 r ergab sich eine um 7% stärkere Vermehrung d. Trichinellen als bei den unbestrahlten
Sadun, Norman & Brooke (27)	1957	- - -	Kaninchen und Ratten	-	- - -	- - -	8000 r (Nach Ansicht d. Autoren 4000 r)	-	-	- - -	-
Disansaike (28)	1957	Setaria digitata	Arzigutes obtusica	-	p32	Larven von Setaria digitata	16 000 rep	mehr als 16000 rep	-	-	Bestrahlte Larven verbleiben anfangs erheblich zahlreicher im Darm. Immunisierung dch. bestrahl. Trich. möglich
Kim, Ch. (29)	1957	Trichinella spiralis	Läuse	6	Röntgenröhre	Larvensuspension in Nährbrühe	5500 r	5250 r	-	durch Verdauung isolierte Trichinenlarven	-
Disansaike (30)	1958	Necator americanus	-	-	p32	Eier von Necator americanus	mehr als 30000 rad	-	-	-	-
Jarrett u. a. (31 & 32)	1958	Dictyocaulus viviparus	Kälber	-	Röntgenröhre	Larven von Dictyocaulus viviparus	-	40 000 r	-	bestrahlte Larven	-
Koskwa, Wojtasik & Babicz (33)	1958	Trichinella spiralis	Ratten	3-10	- - -	Ratten vor und nach der Infektion	-	-	-	trichinöses Rattenfleisch	Eine Dosis von ~200 r schien die Vermehrung d. Trichinen eher zu begünstigen als zu hemmen
Kraybill (34)	1959	- - -	- - -	-	Co60 Spaltproduktgemisch	infiziertes Schweinefleisch	11000 rad	-	-	bestrahltes trichinöses Schweinefleisch	Immunisierung tritt schon dch. einmalige Infektion mit bestrahlten Larven ein
Larsh, Race & Goulson (35)	1959	- - -	Mäuse	-	Röntgenröhre	isolierte Trichinenlarven	-	70000 r	-	isolierte Trichinenlarven	Immunisierung tritt erst nach wiederholter Infektion mit bestrahlten Larven ein
Hartung & Becht (36)	1960	- - -	- - -	3	p32	- - -	4000 rad	8500 rad	etwa 48000 rad	- - -	-

*) Strahlenmenge, die die Vermehrung der exponierten Trichinellen unterbindet.

++) Larven zu erwachsenen Trichinellen verhindert.

+++ " " " Trichinenlarven abtötet, u.zw. innerhalb einer kurzen Latenzzeit, die meist nicht näher bestimmt ist.

o) Die in < > angeführten Zahlen beziehen sich auf Zitate der Autoren aus anderen Arbeiten.

Experimenteller Teil

Im ersten Teil dieser Arbeit tritt die qualitativ und quantitativ verschiedenartige Wirkung unterschiedlicher Dosen von Röntgenstrahlen auf Trichinenlarven zutage. Im zweiten Teil wird der Einfluß von Elektronenstrahlen eines Betatrons auf die Reproduktionsfähigkeit der *Trichinella spiralis* untersucht.

Untersuchungsverfahren

Die hier geschilderten Versuche sind fast ausschließlich an Mäusen durchgeführt; lediglich das Verhalten bestrahlter Trichinenlarven im Darm wurde in einem Fall bei Albinoratten geprüft. Die eingesetzten Mäuse gehörten nahezu ausnahmslos einem Albinostamm an. Lediglich in Einzelfällen wurden auch graue Mäuse verwendet. Dabei ist zu erwähnen, daß sich sowohl in früheren Untersuchungen, als auch bei den eigenen Studien kein deutlicher Unterschied in der Empfänglichkeit der grauen und weißen Mäuse gegenüber Trichineninfektionen ergeben hat.

Die Methoden zur Gewinnung und Verabreichung des bestrahlten oder unbestrahlten Infektionsmaterials waren so beschaffen, daß sie die Vitalität der Trichinenlarven möglichst wenig beeinträchtigten und eine Interferenz mit der Strahlenwirkung vermieden. Meine Untersuchungsverfahren waren damit schonender als diejenigen fast sämtlicher früherer Autoren auf diesem Gebiet, wie in der Diskussion der Versuchsergebnisse noch auszuführen ist.

So wurden die Trichinenkapseln weder zur Bestrahlung noch für die Infektion isoliert, sondern im natürlichen Milieu des Muskelgewebes belassen.

In der bestrahlten oder unbestrahlten Muskulatur wurden die zur Infektion der Versuchstiere benötigten Anzahlen von Larven für jedes Versuchstier einzeln ausgezählt, und zwar bei Lupenvergrößerung mit Hilfe eines Trichinenkompressoriums.

Zur Infektion jeder Versuchs- und Kontrollmaus dienten je 100 Larven. Die Tiere erhielten im nüchternen Zustand entsprechende Mengen Muskulatur mit Keksmehl und physiologischer Salzlösung vermengt und nahmen das Substrat in diesem Zustand meist willig an. Bei der Röntgenbestrahlung wurden Stücke der trichinösen Rattenmuskulatur von einigen Millimetern Dicke in Petrischalen unter folgenden Bedingungen exponiert:

Spannung: 200 kV
Dosisleistung: 660 r/min
Filterung: 1 mm Cu
FOD: 16 cm

Die Genauigkeit der Dosisanangaben liegt innerhalb 10 %. Die Wirkung folgender sieben Strahldosen wurde geprüft: 250, 500, 1000, 2000, 4000, 6000 und 7000 r. Die Expositionsbedingungen für das Betatron waren:

Energie: 30 MeV
Dosisleistung: 510 - 800 rad/min
Abstand vom gedachten Elektronentarget: etwa 40 cm

Die Genauigkeit der Dosiswerte ist mit 2 - 5 % zu beziffern. Die angewandten Dosen waren: 4000, 6000, 8000 und 10 000 rad. Auch in diesem Fall wurde das trichinenhaltige Fleisch in dünnen Schichten von wenigen Millimetern Durchmesser exponiert, und zwar zwischen je zwei 1/2 cm starken Plexiglasplatten. Durch die Bestrahlung wurde die Vermehrungsfähigkeit der Trichinellen beeinflusst. Als Kriterium dieser Wirkung diente das Ausmaß des Trichinenbefalls in der Schenkelmuskulatur der Versuchstiere 5 oder mehr Wochen nach der Infektion.

Je 300 mg vom Fettgewebe befreiter Muskulatur einer bestimmten Stelle an der Hinterextremität der Mäuse wurde unter dem Trichinenkompressorium ausgebreitet und die darin enthaltenen Muskeltrichinen ausgezählt. Auf Grund des so gewonnenen Wertes ergab sich durch Berechnung die Anzahl der Larven je Gramm Schenkelmuskulatur. Zeigte die Untersuchung der Probe aus der Schenkelmuskulatur keinen Trichinenbefall an, so wurde teilweise auch das Zwerchfell im Kompressorium nach Larven durchmustert. Schon in früheren Untersuchungen hat sich der Trichinengehalt der Schenkelmuskulatur als repräsentativ erwiesen für das Gesamtausmaß des Trichinenbefalls bei den Versuchstieren. Bei Durchmusterung nahezu der gesamten Muskulatur einer Ratte und in zahlreichen Stichprobenuntersuchungen konnte dieser Umstand bestätigt gefunden werden.

Daher ist es überflüssig, die Gesamtzahl der Muskeltrichinen je Versuchstier zu bestimmen, um ein Maß der Trichinenvermehrung zu gewinnen.

Mehr als innerhalb eines Tieres ist der Trichinenbefall der Muskulatur von einem Tier zum anderen unregelmäßig, selbst bei Verwendung äußerlich gleicher Individuen der gleichen Rasse, desselben Alters, Geschlechtes und Gewichtes (vgl. Schwartz (2)). So war es notwendig, eine ausreichende Menge von Tieren je Versuchsgruppe einzusetzen. Fast immer wurden mindestens 10 Mäuse pro Gruppe verwendet; nur bei den Fütterungsversuchen mit der Filialgeneration bestrahlter Trichinellen, wo es um eine erste Orientierung ging, schien eine geringere Anzahl von Versuchstieren ausreichend; eine Gruppe der 4. Versuchsreihe enthielt nur 9 Mäuse.

I. Teil, Versuche mit Röntgenbestrahlung

1. Versuchsreihe

Die erste Versuchsreihe umfaßte 5 Gruppen zu je 10 Mäusen, deren Gewicht um 25 g schwankte. Alle, bis auf zwei Ausnahmen der IV. Gruppe, waren Albinos. Jedes der Tiere bekam eine Infektionsdosis von 100 bestrahlten oder unbestrahlten Trichinenlarven, die von einer Ratte stammten; diese war etwa 4 Monate vor der Gewinnung der trichinösen Muskulatur mit 500 normalen Larven infiziert worden. 10 Kontrollmäuse wurden mit unbestrahlten Trichinenlarven infiziert. Die Mäuse der übrigen Gruppen erhielten folgendermaßen bestrahlte Larven:

in Gruppe	I	mit 1000 r
" "	II	" 2000 r
" "	III	" 4000 r
" "	IV	" 6000 r

Die Exposition der trichinösen Muskulatur geschah in Petrischalen ohne Deckel. Im Verlauf der folgenden Wochen verendeten 11 der

Versuchs- und Kontrollmäuse. Die Sektion brachte dabei öfter pneumonische Infiltrationsherde zum Vorschein; in einigen Fällen war ein starker Meteorismus des gesamten Darmes zu verzeichnen. Jedenfalls ließ sich ein Zusammenhang der Verluste mit der Trichineninfektion nicht nachweisen.

Vier der elf verendeten Mäuse schieden für die Beurteilung der Muskelinfektion aus, da sie zu bald p. i. starben und ihr Gehalt an Muskeltrichinen, falls überhaupt vorhanden, zu gering war, als daß er innerhalb der statistischen Streubreite einzuordnen wäre. So blieben für die Versuchsauswertung noch 45 bzw. 46 Mäuse übrig. Sie waren etwa 2 mens. p. i. getötet und auf den Trichinenbefall untersucht worden.

Aus der Tabelle 2 gehen die Ergebnisse der 1. Versuchsreihe hervor.

T a b e l l e 2
Übersicht der 1. Versuchsreihe

Versuchsgruppe	Anzahl der Vers.-tiere	Bestrahlungsdosis	Anzahl d. Larven je g Schenkelmuskulatur	Vermehrungskoeffizient 1)	Prozentueller Anteil der Larven vom Kontrollwert
Kontrollen	10	-	826	1	100
I	8(9)	1000 r	1662 (2000)	2,01 (242)	201 (242)
II	8	2000 r	1514	1,83	183
III	10	4000 r	139	0,17	17
IV	9	6000 r	3	0,0036	0,36

1) d. i. die gefundene Anzahl Muskeltrichinen dividiert durch den Kontrollwert.

Bei Betrachtung der voranstehenden Resultate fällt auf, daß nicht alle applizierten Strahlenmengen die Vermehrung der Trichinellen beeinträchtigt haben, wie man nach Durchsicht des einschlägigen Schrifttums hätte erwarten sollen. Vielmehr wirkte sich die Exposition gegenüber 1000r, aber auch noch 2000 r, offenbar in einer erheblichen Steigerung der Proliferation aus, die, bei vorsichtiger Beurteilung, für die Bestrahlung mit 1000 r den Kontrollwert um mehr als 100 % übertrifft.

Unter Berücksichtigung der Befallsgröße einer Maus, die 3 Wochen p. i. starb, wäre die mittlere Muskelinvasion in Gruppe I noch erheblich größer, sie erhöhte sich nämlich auf 2000 Larven je Gramm Schenkelmuskulatur, wie in der Tabelle durch die eingeklammerte Zahl angedeutet ist; das entspräche einer Vermehrungssteigerung der Trichinellen auf fast das 2 1/2-fache des Kontrollwerts. Weil aber damit zu rechnen ist, daß ein Teil der in der Muskulatur ansässigen Trichinenlarven von der dritten bis zur achten Woche durch die natürlichen

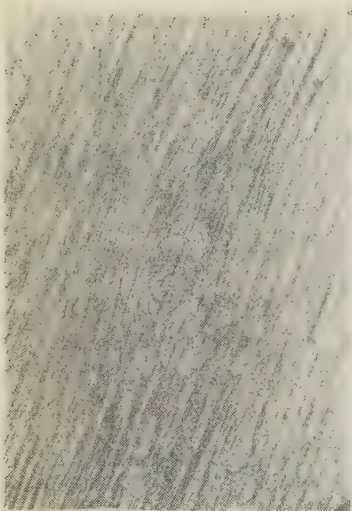


Abb. 2
normale Trichinenkapsel
aus den Zwerchfell (Gruppe IV)

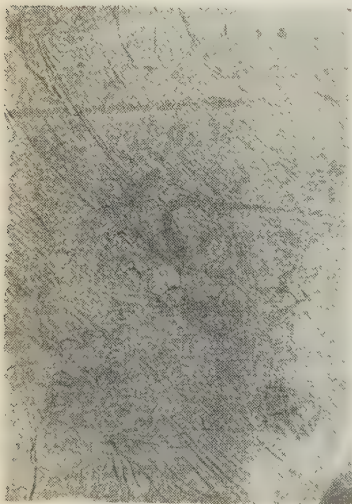


Abb. 3
eingekapselte Muskeltrichinen
aus der Kaumuskulatur (Gruppe IV)

Abwehrkräfte des Wirtsorganismus abgetötet und resorbiert wird, wie frühere Versuche in unserem Institut von Geldbach gezeigt haben, so beschränke ich mich bei der späteren Auswertung der Versuchsergebnisse auf die niedrigere Befallsquote. Nur unter der Bedingung, daß die Muskelinvasion der früher verendeten Tiere geringer war als das an Hand der getöteten Mäuse errechnete Mittel, wurden auch jene zur Bestimmung des Durchschnittswertes einer Versuchsgruppe herangezogen, aber auch nur dann, wenn die Abweichung vom Mittelwert 53 Larven je Gramm Muskulatur nicht überschritt. In einem Fall wurde auch ein verendetes Versuchstier mitverwertet, das 7 Trichinellen je Gramm Muskulatur mehr beherbergte als das Mittel der 2 mens. p. i. getöteten Mäuse.

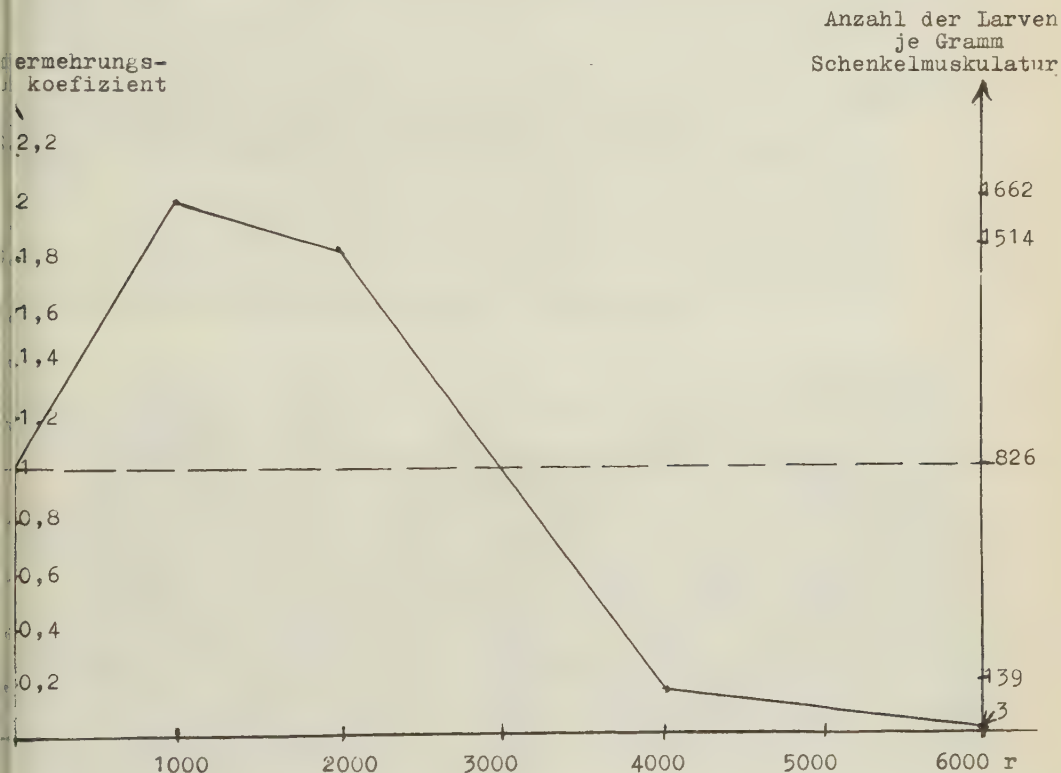
Eine graphische Darstellung der Ergebnisse bringt Figur 1.

(Siehe Seite 35).

Hinsichtlich der sterilisierenden Wirkung der Röntgenstrahlen ist hervorzuheben, daß durch Bestrahlung mit 4000 r die Proliferation der Trichinellen zwar erheblich, nämlich um 83 % reduziert, nicht aber völlig unterbunden erscheint, wie oft in der Literatur behauptet wird. Selbst eine Dosis von 6000 r vermochte die Vermehrungsfähigkeit der exponierten Trichinellen nicht völlig aufzuheben, wohl aber um 99,64 % einzuschränken. In der Gruppe IV, deren Mäuse mit 6000-r-bestrahlten Trichinen infiziert waren, wurde neben der Schenkelmuskulatur auch das Zwerchfell auf Larven durchmustert. In zwei Fällen zeigte sich das Diaphragma frei von Trichinellen; bei den übrigen Tieren enthielt es vereinzelt Larven, die nicht zahlreicher waren als etwa 7 Stück je Maus. Von Larven aus Zwerchfell und Kaumuskulatur aus Tieren der IV. Versuchsgruppe wurden Mikrofotogramme angefertigt. Diese lassen normale, eingekapselte Muskeltrichinen erkennen, (Siehe Abb. 2 und 3) und zeigen, ebenso wie die erneute Verfütterung von Larven aus Gruppe IV, daß die mit 6000 r bestrahlten Trichinellen offenbar in der Lage sind,

Figur 1

Die Wirkung verschiedener Dosen von Röntgenstrahlen auf die Vermehrung der *Trichinella spiralis*.



normale Nachkommen hervorzubringen.

Im einzelnen ergab die Auszählung der Muskeltrichinen bei den Versuchs- und Kontrollmäusen der ersten Versuchsreihe folgende, in der Tabelle 3 zusammengestellten Werte.

Tabelle 3

Ergebnisse der 1. Versuchsreihe

Versuchs- gruppe	Anzahl der Muskeltrichinen je Gramm Schenkelmuskulatur										Mitte wert
	in M a u s N r .										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Kontrol- len	450	797	223	790	690	930	883	853	550	1097	826
I	530	2903	1357	1077	1077	1913	760	3680	(2337)	+	1662 (2000)
II	973	97	2333	2053	4130	633	383	1507	+	+	1514
III	403	223	57	90	210	47	60	133	103	163	139
IV	0	10	3	0	0	13	7	0	3	+	3

2. Versuchsreihe

Die zweite Versuchsreihe war dazu bestimmt, die erste zu ergänzen.

Einmal sollte sie zur Ermittlung der sterilisierenden Dosen führen. Zu diesem Zwecke wurde auf Grund des Ergebnisses von Gruppe IV der 1. Versuchsreihe eine Bestrahlung von Larven mit 7000 r vorgesehen. Zum anderen schien es wünschenswert, das Resultat der Bestrahlung mit verhältnismäßig geringeren Strahlendosen nachzuprüfen. Denn mit Ausnahme einer nicht weiter beachteten, statistisch auch fragwürdigen Angabe bei Gould & ali(26) ist in der bisherigen Literatur nirgends eine vermehrungsfördernde Wirkung von Röntgenstrahlen bei *Trichinella spiralis* beschrieben. Deshalb diente die zweite Versuchsreihe vor allem dazu, den Einfluß geringerer Strahlenmengen auf die Reproduktionsfähigkeit der Trichinelle zu prüfen. Die Bestrahlungsdosen, die in dieser Absicht angewandt wurden, betrugen 250, 500 und 1000 r. Die Expositionsbedingungen waren dieselben, wie sie für die erste Versuchsreihe schon geschildert worden sind, mit der einzigen Ausnahme, daß jetzt das Fleisch in Petrischalen mit Deckel (4 mm Glas) bestrahlt wurde.

Bei der Auswahl des Tiermaterials wurde noch mehr als im früheren Versuch auf Einheitlichkeit geachtet. Als Versuchstiere dienten 50 männliche Albinomäuse, deren Gewicht am Tage des Versuchsbeginns nur zwischen 18 und 22 g schwankte. Sie wurden wieder in 5 gleichgroße Gruppen unterteilt, von denen eine als Infektionsmaterial 100 normale Trichinellen je Maus erhielt. Die Tiere der übrigen Gruppen wurden mit bestrahlten Muskeltrichinen infiziert, und zwar waren die Dosen, denen man die Parasiten exponiert hatte:

für Gruppe A: 250 r
 " " B: 500 r
 " " C: 1000 r
 " " D: 7000 r

Die für alle Versuchs- und Kontrollmäuse verwendete trichinöse Muskulatur lieferte die Sektion einer Albinoratte etwa 1/2 Jahr nach ihrer Infektion mit 500 normalen Trichinenlarven. Die Auszählung der zur Infektion der Gruppen A, B und C und der Kontrollen benötigten Trichinen geschah am selben Tag wie die Bestrahlung, ihre Verfütterung am folgenden Tage. Dadurch sollte ein auffälliger deletärer Einfluß der Lagerung auf die Vitalität der Trichinen möglichst vermieden werden, obwohl bekannt ist, daß Trichinenlarven den gewöhnlichen Temperaturen des Kühlschranks gegenüber (wo das Material aufbewahrt wurde) für lange Zeit unempfindlich sind (vgl. Gould u. a. (16)). Die Infektion der Mäuse aus Gruppe IV geschah zwei Tage nach Bestrahlung der trichinösen Muskulatur. 5 Wochen nach der Infektion wurden Versuchs- und Kontrolltiere, die sämtlich bis dahin überlebten, getötet und auf Befall mit Muskeltrichinen nach der beschriebenen Methode untersucht. Tabelle 4 faßt die Ergebnisse der 2. Versuchsreihe zusammen.

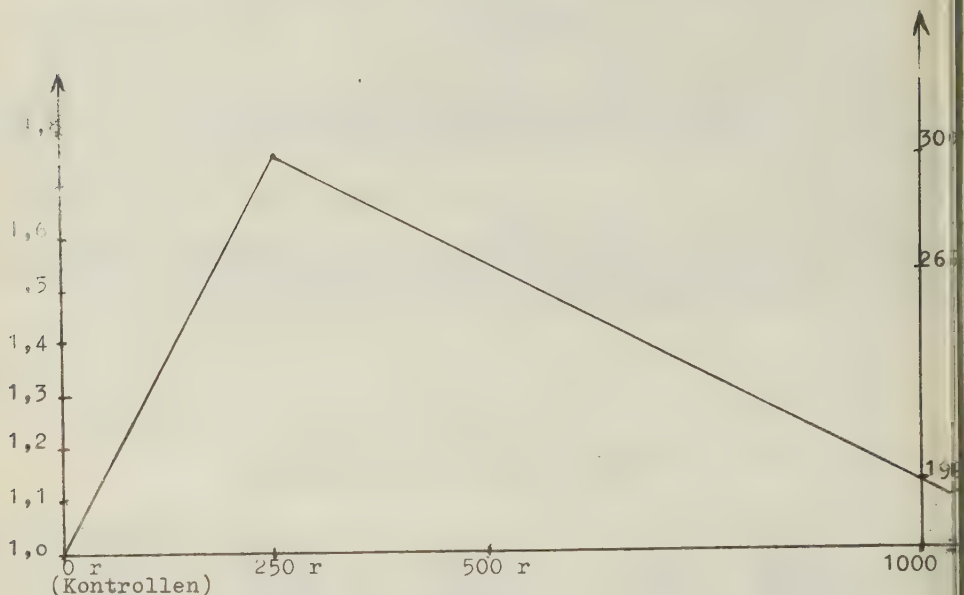
T a b e l l e 4

Übersicht der 2. Versuchsreihe

Ver- suchs- gruppe	Anzahl d. Ver- suchs- tiere	Bestrah- lungs- dosis	Anzahl d. Larven je g Schenkel- muskulat.	Vermeh- rungs- koeffi- zient	Prozent. Anteil d. Larven vom Kon- trollwert
Kon- trollen	10	-	1725	1	100
A	10	250 r	3010	1,75	175
B	10	500 r	2640	1,53	153
C	10	1000 r	1951	1,13	113
D	10	7000 r	67	0,04	4

Die erhaltenen Werte über die Größe des Muskelbefalls durch Trichinen in Gruppe A, B, C bestätigt, was schon in der ersten Versuchsreihe zutage getreten war, daß nämlich verhältnismäßig geringe Strahlendosen die Reproduktivität der Parasiten anstatt sie einzuschränken, steigert. Es ist ersichtlich, daß in allen drei in Frage kommenden Gruppen (A, B, C) die Proliferation der Trichinen größer war als in der Kontrollgruppe und, daß die maximale Vermehrungsfähigkeitssteigerung von 75 % nach Bestrahlung mit 250 r zu verzeichnen war.

Die folgende Figur 2 veranschaulicht diese Verhältnisse.



Nach Exposition gegenüber 1000 r ist die Erhöhung des trichinösen Muskelbefalls nur noch gering (13 %), gegenüber 101 % im vorigen Versuch. Schuld daran dürfte der Umstand sein, daß in der zweiten Versuchsreihe die Auszählung der Muskeltrichinen einen Monat früher geschah als im vorigen Versuch. Denn es ist damit zu rechnen, daß die Nachkommenschaft der mit 1000 r bestrahlten Trichinellen sich im Muskelgewebe besser gegen die Abwehrkräfte und das Resorptionsbestreben des Wirtsorganismus behaupten können, als es nach geringerer oder keiner Bestrahlung der Elterngeneration geschieht. Eine solche Selektionswirkung höherer Strahlendosen machen sowohl meine noch zu schildernden Experimente der dritten Versuchsreihe wahrscheinlich, als auch die Tatsache, daß in beiden Versuchen die absoluten Werte für den Muskelbefall mit Trichinen nach Exposition gegenüber 1000 r sich sehr nahekomen. (1. Versuch: 1662 - 2000; 2. Versuch: 1951) während die Ausbeute an Muskeltrichinen nach geringer (250 und 500 r) oder gar keiner Bestrahlung der Erzeugergeneration im 2. Versuch wesentlich höher ist als in der Kontrollgruppe des 1. Versuches. Es ist anzunehmen, daß dieser erheblich höhere Muskelbefall im Laufe des nächsten Monats durch Resorption eines Teiles der eingekapselten Larven beträchtlicher vermindert worden wäre als im Falle der Bestrahlung mit 1000 r. Bezüglich der sterilisierenden Dosis ist bemerkenswert, daß im zweiten Versuch eine Bestrahlung mit 7000 r noch nicht ausreichte, um die Vermehrungsfähigkeit der Trichinellen völlig zu unterbinden, wenngleich

diese Strahlenmenge die Proliferation um 96 % gegenüber den Kontrollen einschränkte.
Es ist auffällig, daß in der ersten Versuchsreihe durch eine Strahlendosis von 6000 r eine stärkere Beeinträchtigung der Reproduktion erzielt wurde, nämlich um mehr als 99 %. Dieser Widerspruch könnte dadurch aufzulösen sein, daß beim zweiten Versuch teilweise verkalkte Trichinenkapseln bestrahlt wurden, von denen eine stärkere Absorption der Strahlen zu erwarten ist als im ersten Versuch.
In diesem Zusammenhang ist es bedauerlich, daß bislang Strahlenwirkungen auf Trichinellen in verkalkten Kapseln noch nicht beschrieben worden sind, obwohl sie für die Praxis größeres Interesse beanspruchen dürften.
Die einzelnen Ermittlungen über den Muskelbefall der Versuchstiere aus der zweiten Versuchsreihe finden sich in der folgenden Tabelle 5.

T a b e l l e 5

Ergebnisse der 2. Versuchsreihe

Versuchsgruppe	Anzahl der Muskeltrichinen je Gramm Schenkelmuskulatur in Maus Nr.										Mittelwert
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Kontrollen	1087	1527	2770	2260	1600	2580	920	943	1547	2020	1725
A	3910	4390	3757	2050	3177	2667	2903	1070	2683	3497	3010
B	670	2573	2193	3300	1163	5117	1743	1860	5307	2477	2640
C	1133	2693	3843	3500	1670	1297	1037	727	2270	1343	1951
D	7	50	137	250	27	43	50	57	47	3	67

3. Versuchsreihe

Diese Serie von Experimenten war dazu bestimmt, die Vermehrungsfähigkeit der Filialgeneration verschieden hoch bestrahlter Trichinellen zu prüfen. Zur Infektion dienten Larven aus der ersten Versuchsreihe; und zwar wurden diejenigen Tiere zur Gewinnung des Infektionsmaterials verwendet, deren Muskelbefall einigermaßen dem Mittelwert entsprach. Lediglich die Larven aus Gruppe IV der ersten Reihe stammten von mehreren Tieren, da die Ausbeute an Muskeltrichinen in dieser Gruppe zu gering war. Die Tiere der dritten Versuchsreihe wurden im einzelnen folgendermaßen infiziert:

5 Kontrollmäuse mit je 100 Larven aus Maus Nr. 10 der Kontrollgruppe
 4 Mäuse (Gruppe) " " 100 " " " " 6 " Gruppe I
 5 " (") " " 100 " " " " 4 " " II
 5 " (") " " 100 " " " " 5 " " III
 3 " (") " " 25 " " mehreren Mäusen d. " IV

Das Gewicht der Mäuse schwankte zu Versuchsbeginn zwischen 19 und 26 g, es handelte sich meist um Albinos, nur einige Tiere gehörten einer grauen Rasse an. Aus Gruppe α fiel ein Tier bald nach Versuchsbeginn aus, die anderen Mäuse überlebten bis zur Auswertung der Ergebnisse. 5 Wochen nach der Infektion wurden Kontroll- und Versuchstiere getötet und auf Befall mit Muskeltrichinen geprüft. Wie die Tabelle 6 demonstriert, ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in der Vermehrungsfähigkeit derjenigen Trichinellen, deren Elterngeneration mit Dosen zwischen 1000 und 6000 r bestrahlt worden waren, zu denjenigen, die von unbestrahlten Würmern abstammten.

T a b e l l e 6

Übersicht der 3. Versuchsreihe

Ver- suchs- grup- pe	Anzahl der Ver- suchs- tiere	Infek- tions- dosis Larven:	Bestrah- lungs- dosis der Eltern- generation	Anzahl der Larven je Gramm Schen- kelmuskulatur
Kon- troll- len	5	100	-	1057
α	3	100	1000 r	673
β	5	100	2000 r	1337
γ	5	100	4000 r	663
δ	5	25	6000 r	561

Jedenfalls vermehren sich die Nachkommen hochbestrahlter Trichinellen nicht schlechter als gewöhnliche Larven; es scheint eher umgekehrt, da der Wert von 561 Trichinen in der Gruppe δ nach den Erfahrungen des Instituts etwa 1500 Trichinen bei Infektion mit 100 Larven entspricht. Daher wäre bei der Filialgeneration der höchstbestrahlten Parasiten mit der besten Vermehrung zu rechnen. Es liegt nahe anzunehmen, daß die starke Bestrahlung eine Selektionswirkung auf diejenigen Würmer ausübt, die der Exposition gewachsen sind, so daß deren Nachkommen allgemein vitaler sein dürften als eine unausgewählte Vergleichsgruppe von Trichinellen. Freilich ist aber die Anzahl der Versuchstiere der 3. Reihe zu gering, um solche detaillierten Aussagen zu sichern. Im einzelnen erbrachte die Auszählung von Muskeltrichinen bei den Mäusen der 3. Versuchsreihe folgende Werte.

T a b e l l e 7

Ergebnisse der 3. Versuchsreihe

Ver- suchs- gruppe	Anzahl der Trichinenlarven je Gramm Schenkelmuskulatur i n M a u s N r.					Mittelwert
	1	2	3	4	5	
Kontroll- len	630	533	933	2037	1150	1057
α	1083	643	293	+	-	673
β	2357	740	640	1560	1387	1337
γ	1080	433	577	557	667	663
δ	843	413	427	-	-	561

Ergänzung zum ersten Teil der Versuche

Als Ergänzung zu den Muskeluntersuchungen auf Nachkommen von Trichinen, die mit 7000 r bestrahlt worden waren, diente ein Fütterungsversuch mit Ratten, deren Darm auf das Vorhandensein von Darmtrichinen geprüft wurde nach Exposition der Larven gegenüber derselben Dosis.

Diese Ermittlungen hatten nicht den Zweck, statistisch gesicherte Resultate zu erbringen, sondern einen Vergleich mit den Ergebnissen der Muskelauszählung zu ermöglichen.

Untersucht wurden 3 Ratten, die durch 7000-r-bestrahlte Trichinenlarven (etwa 500 je Tier) infiziert waren, und eine Kontrollratte, welche dieselbe Menge unbestrahlter Larven erhalten hatte. Die Sektion der Ratten geschah am 1., 2. und 3. d. p. i. Der gesamte Darm der Tiere wurde längs aufgeschnitten, um von zahlreichen Stellen mit Hilfe eines Deckglases Darminhalt und Mukosa für die mikroskopische Untersuchung abschaben zu können. Dabei fiel auf, daß die mit 7000 r bestrahlten Larven sich offenbar länger im Darm zu halten vermögen, als es nach der Angabe von Gould u. a. zu erwarten war(26). Während diese Autoren erwähnten, bei Anwendung der genannten Dosis verschwänden die Parasiten innerhalb 36 h.p.i. vollständig oder fast völlig aus dem Darm der infizierten Ratte, waren in dem hier beschriebenen Versuch nach 45 und selbst nach 60 Stunden noch zahlreiche Trichinellen im Darm der Versuchsratten nachweisbar. Schon am ersten Tag nach der Infektion fanden sich heranwachsende Trichinellen im Darm einer Versuchsratte. Erwähnenswert ist ferner, daß der größte Teil der Parasiten aus dem Ileum zu gewinnen war, während sie das Jejunum nur vereinzelt enthielt.

Am 2. d.p.i. wurden die Kontrollratte und eine zweite Versuchsratte getötet.

Nicht nur die unbestrahlten Trichinellen, sondern auch die einer Dosis von 7000 r exponierten waren geschlechtlich herangereift. In beiden Ratten fanden sich die Weibchen ausnahmslos besamt; die Männchen waren mit Spermien angefüllt. Bei einem Weibchen aus der Versuchsratte fiel auf, daß es besonders kleine Embryonen enthielt.

Die letzte Versuchsratte wurde am 3. d.p.i. getötet. Man fand wieder zahlreiche bewegliche Trichinellen im Darm; nirgends waren

aber wurmförmige Larven im Innern der Weibchen sichtbar.

2. Teil.

Bestrahlung mit beschleunigten Elektronen eines Betatrons

4. Versuchsreihe

Die Experimente dieser Reihe sind insofern ein Novum, als sie die erste Untersuchung des Einflusses von Betastrahlen auf trichinöses Fleisch darstellen. Die Bedingungen der Strahlenexposition sind auf Seite 31 f vermerkt.

Als Versuchstiere dienten 53 Albinomäuse, deren Gewicht am Tage des Versuchsbeginns zwischen 18 und 21 g streute.

11 Mäuse erhielten als Kontrollen je 100 unbestrahlte Trichinen. Den Versuchstieren wurden ebenfalls je 100 Trichinenlarven, und zwar nach Exposition gegenüber folgenden Dosen verabreicht:

11	Mäusen der Gruppe 1	nach Bestrahlung mit	4000 rad
12	" "	" 2 "	" " 6000 rad
9	" "	" 3 "	" " 8000 rad
10	" "	" 4 "	" " 10000 rad.

Infolge interkurrenter Erkrankungen fielen im Laufe der nächsten Wochen 12 Versuchs- und Kontrollmäuse aus. Neben Pneumonien erwies sich als häufige Todesursache besonders Befall mit Oxyuren und Rodentolepis nana (früher Hymenolepis nana).

6-7 Wochen nach der Infektion wurden die verbliebenen Versuchs- und Kontrolltiere getötet, um auf Trichinenbefall der Muskulatur untersucht zu werden. Dabei ergaben sich die in Tabelle 8 zusammengestellten Befunde.

T a b e l l e 8

Übersicht der 4. Versuchsreihe

Versuchsgruppe	Anzahl der ausgewerteten Versuchstiere	Bestrahlungsdosis	Anzahl der Larven je Gramm Schenkelmuskulat.	Vermehrungskoeffizient
Kontrollen	7	-	645	1
1	9	4000 rad	788	1,22
2	10	6000 rad	321	0,5
3	6	8000 rad	425	0,66
4	9	10 000 rad	10	0,016

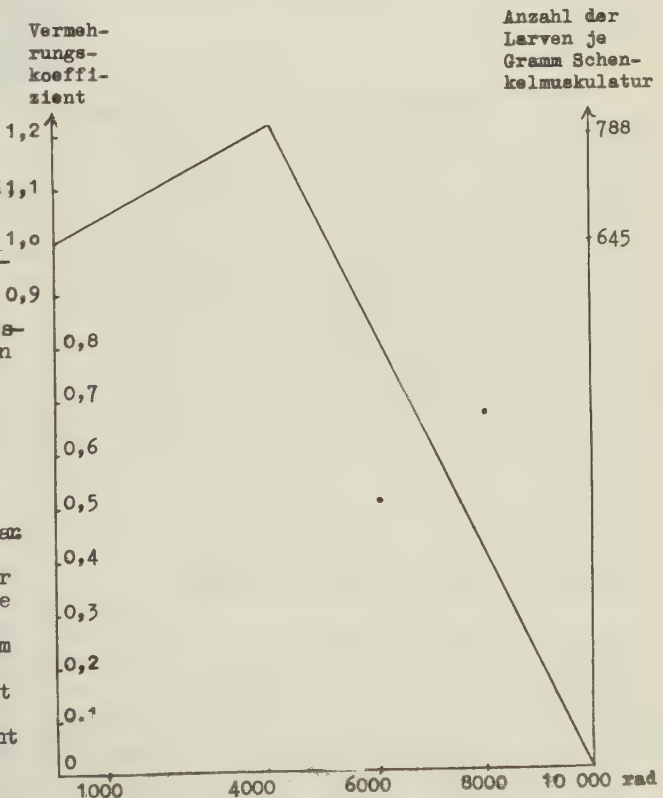
Unter den ermittelten Befallsziffern der Muskulatur fällt auf, daß eine Bestrahlung mit 4000 rad die Vermehrungsfähigkeit der Trichinen noch in keiner Weise einschränkte, vielmehr die Proliferation offenbar noch begünstigte. Freilich beträgt diese Vermehrungssteigerung nur 20% und ist daher nicht sehr deutlich. Wenn auch die Tatsache der strahlenbedingten Vermehrungssteigerung bei Trichinella auf Grund der 1. und 2. Versuchsreihe genügend klar geworden ist, so nimmt doch wunder, daß eine so hohe Dosis wie 4000 rad noch imstande sein soll, die Reproduktion

zu fördern, während bei 4000 r Röntgenbestrahlung die Ansiedlung von Muskeltrichinen schon um 83% reduziert war. Da aber nach Bestrahlung mit 6000 und 8000 rad die Trichinen- Befallsquote der Muskulatur sich noch bei 50% der Kontrollwerte hält, wird deutlich, daß die biologisch andersartige Wirkung der Betastrahlen im Vergleich zu Röntgenstrahlen sich in einer allgemein geringeren Beeinträchtigung des Reproduktionsvermögens der Trichinen in mittleren Dosisbereichen äußert, zumindest bei Exposition dünner Fleischstücke. Dosen von Röntgenstrahlen zwischen 2000 und 4000 r müßten demnach Betastrahlendosen von 6000 bis 8000 rad entsprechen, jedenfalls hinsichtlich ihres Einflusses auf die Trichinenvermehrung. Unter diesem Gesichtspunkt wären dann die 4000 rad einer Menge von Röntgenstrahlen in der Größenordnung um 1000 r analog, wodurch es ohne weiteres verständlich würde, daß die 4000 rad Betastrahlen noch einen gewissen Vermehrungsreiz auf die Trichinen ausübten.

Das nebenstehende Diagramm veranschaulicht die Ergebnisse der 4. Versuchsreihe. Dabei zeigt sich, wie schon bei der tabellarischen Anordnung der Werte, daß bei der Bestrahlung mit 8000 r sich noch mehr Trichinen in der Muskulatur ansiedeln konnten als nach Exposition gegenüber 6000 r. Erklärt wird diese Unstimmigkeit durch die Infektion der Versuchstiere mit Oxyuren und Rodentolepis nana (früher Hymenolepis nana), wovon im Zusammenhang der vorzeitig ausgefallenen Versuchstiere die Rede war. Daß die Anwesenheit zusätzlicher Darmparasiten die Reifung der Trichinen im Darm erheblich beeinflussen kann, ist keine Hypothese, sondern entspricht den Beobachtungen von Gould u. Mitarbeitern (16) gerade in bezug auf den Zwergbandwurm (Rod. nana).

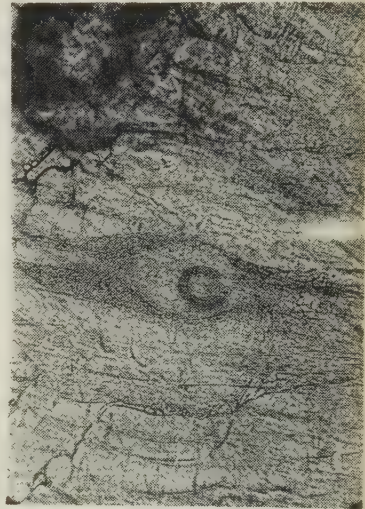
Figur 3

Wirkung von Betastrahlen auf die Vermehrung der Trichinella spiralis.



Was die sterilisierende Dosis von Betastrahlen für Trichinellen betrifft, so ist festzustellen, daß durch die Bestrahlung mit 10 000 rad die Vermehrung zu 98,4 % gegenüber den Kontrollen eingeschränkt wurde. Ein großer Teil der noch gefundenen Muskeltrichinen war anomal gestaltet oder nicht richtig eingekapselt. (Siehe nebenstehende Abbildung Nr. 4).

Wie die folgende Tabelle zeigt, fanden sich in 7 der Mäuse, die so hoch bestrahlte Trichinellen erhalten hatten, keine Larven in der Schenkelmuskulatur, so daß 10 000 rad beinahe als sterilisierende Dosis gelten könnte. Es ist aber damit zu rechnen, daß die absolut sterilisierende Dosis etwa bei 12 500 rad liegt. Die Gründe werden in der anschließenden Diskussion meiner Versuche darzulegen sein.



T a b e l l e 9

Ergebnisse der 4. Versuchsreihe

Versuchs- gruppe	Anzahl der Larven je Gramm Schenkelmuskulatur i n M a u s N r.										Mittel- wert
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Kon- trollen	270	190	07	2757	260	117	917	+	+	+	645
1	860	270	3357	1800	323	487	497	110	53	+	788
2	37	1017	33	100	0	0	327	1553	97	47	321
3	90	570	330	1053	303	203	+	+	+	-	425
4	0	0	0	7	0	0	0	0	83	+	10

D i s k u s s i o n

1) Die Stimulationswirkung

Das augenfälligste Ergebnis der dargestellten Versuche ist die vermehrungssteigernde Wirkung verhältnismäßig (d.h. in bezug auf Trichinellen) geringer Dosen von Röntgenstrahlen, wahrscheinlich auch von Betastrahlen, an *Trichinella spiralis*. Bei allen 5 Versuchsgruppen, in denen der Einfluß von Röntgenstrahlen der Dosen zwischen 250 und 2000 r geprüft wurde, zeigte sich eine stärkere Vermehrung der Trichinellen, welche diesen Strahlenmengen exponiert worden waren, im Vergleich mit den Kontrollen.

Die Vermehrungszunahme nach Exposition erreichte einen Wert, der bei vorsichtiger Versuchsauswertung mit 101 % zu beziffern ist. Als Mittel von 46 Versuchstieren, deren infizierende Trichinen Strahlenmengen von 250 - 2000 r erhalten hatten, errechnet sich ein Trichinenbefall von 2205 Larven je Gramm Schenkelmuskulatur, während der von 20 Kontrolltieren bestimmte Durchschnitt 1276 Muskeltrichinen pro g beträgt. Daraus ergibt sich ein mittlerer Vermehrungskoeffizient für die bestrahlten Trichinellen von 1,728, was einer Zunahme der Proliferation um 73 % entspricht. Berücksichtigt man bei dieser Berechnung die Befunde, die in der 4. Versuchsgruppe nach Bestrahlung mit schnellen Elektronen (in einer Dosis von 4000 rad) erhoben wurden, so erhöht sich die Vermehrungszunahme sogar auf 77,4 %, da in diesem Fall 1112 Larven (als Mittel aus 27 Kontrolltieren) einer durchschnittlichen Befallsgröße von 1973 Larven je Gramm Schenkelmuskulatur (aus 55 Versuchstieren) gegenüberstehen.

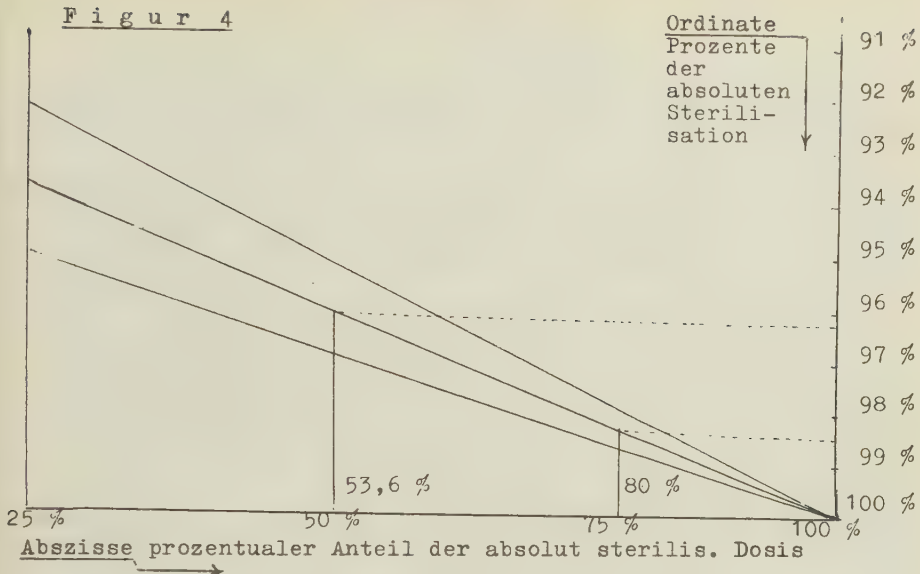
Bei diesem deutlichen Zutagetreten der vermehrungsfördernden Wirkung geringerer Strahlendosen ist es erstaunlich, daß nicht frühere Versuche diesen Effekt schon deutlich gemacht haben. Eine Erklärung dafür bietet sich aus der Tatsache an, daß bei der großen Mehrheit früherer Untersuchungen Methoden angewandt wurden, die stärker traumatisierend auf die Trichinellen wirken als das in dieser Arbeit angewandte Verfahren. Zugegebenermaßen ist es zeitraubender, die zur Infektion verwendeten Larven einzeln auszuzählen, als sie durch künstliche Verdauung zu isolieren. Daß aber eine mehrstündige Einwirkung der Verdauungsflüssigkeit die Muskeltrichinen schädigt, geht z.B. aus Angaben von Holl und Mitarbeitern hervor (5). Auch Untersuchungen von Gould u.a. (16 & 17) machen deutlich, daß peptisch isolierte Trichinenlarven erheblich strahlenempfindlicher sind, als wenn sie innerhalb des Muskelgewebes exponiert werden; eine einfache Strahlenabsorption durch die umgebende Muskulatur ist wegen der großen Unterschiede indiskutabel, da zur Sterilisierung isolierter Parasiten nur ein Drittel derjenigen Strahlenmenge nötig war, welche die Vermehrungsfähigkeit der Würmer bei Bestrahlung innerhalb des Fleisches unterband (16). Deshalb ist damit zu rechnen, daß die Schäden der Untersuchungsmethode mit der Strahlenwirkung bei den meisten früheren Studien interferierten, so daß auch die Anwendung geringerer Strahlendosen deren vermehrungsbegünstigende Wirkung nicht zum Ausdruck kommen ließ.

Immerhin finden sich schon in der Literatur einige verstreute Hinweise auf diesen Effekt, die aber einzeln genommen von statistischer Signifikanz alle weit entfernt sind und daher von den Autoren gar nicht diskutiert wurden. So fanden Gould & Mitarb. (26) nach Bestrahlung mit 1000 r im Mittel von 4 Versuchstieren fast 74 % mehr Muskeltrichinen als dem Durchschnittswert von 4 Kontrolltieren entsprach. Auch aus Angaben von Moskwa u.a. (33) ist zu schließen, daß sich bei ihren Versuchstieren im Vergleich zu den

Kontrollwerten diejenigen Trichinellen besser vermehrten, die mit einer Dosis von annähernd 200 r exponiert worden waren, obwohl auch hier die Unterschiede vernachlässigt wurden. Im weiteren Sinne als Ausdruck stimulierender Strahlenwirkung bei *Trichinella* sind auch aufzufassen die mehrfachen Angaben über stärkeren Befall mit Darmtrichinen nach Bestrahlung der Larven, so bei Tyzzer & Hoheij (1), Gould u. Mitarb. (26) und besonders bei Kim (29). Diese Feststellungen legen auch eine Erklärung dafür nahe, wie die stärkere Proliferation leicht bestrahlter Trichinellen zustandekomme. Da nämlich die Würmer nach Exposition gegenüber nicht zu hohen Dosen während der entscheidenden Vermehrungszeit sich zahlreicher im Darm zu behaupten vermögen als unbestrahlte Trichinen, ist es nicht verwunderlich, daß sie allein dadurch schon in der Lage sind, mehr Nachkommen hervorzubringen als die normalen Parasiten. Spätere Untersuchungen müssen klären, warum sich die bestrahlten Trichinellen in den ersten Wochen besser gegen die Eliminationsbemühungen des Wirts durchsetzen können. Vielleicht ist die relativ geringe Anpassung der Trichinelle an die Maus (aber auch an die Ratte) dafür verantwortlich. Weder die Ratte, noch erst recht die Maus können als eigentliche Träger des Parasiten gelten. Es wäre daher denkbar, daß gewisse Verhaltensweisen der Würmer, z.B. der Aufenthaltswechsel zwischen Mukosa und Darmlumen, die sich zwar in anderen Wirtstieren bewährt haben, bei der Maus nicht adäquat sind; Diese Mechanismen könnten durch die Bestrahlung abgeschwächt sein und dadurch die Existenz des Individuums wie auch der Art in dem ungewohnten Wirt begünstigen. Manches spricht dafür, daß für stärkeren Muskelbefall nach Bestrahlung der Trichinellen auch die längere Überlebenszeit der Nachkommen bestrahlter Larven in der Muskulatur verantwortlich zu machen ist. Schließlich ist auch noch damit zu rechnen, daß gewisse Strahledosen die wirtsunabhängige Fertilität der Parasiten selbst erhöht, wie es für eine andere Nematode, den amerikanischen Hakenwurm, Dissanaike (30) gefunden hat.

2) Die Sterilisationswirkung

Eine absolut sterilisierende Dosis geht aus den Versuchen nicht hervor, aber es wird an ihnen deutlich, daß die meist in diesem Sinne genannte Strahlenmenge von 4000 r bei weitem nicht ausreicht, um die Vermehrung der Trichinellen vollständig zu unterbinden. Nach Bestrahlung mit 7000 r war in den Versuchen die Vermehrung um 96,2 % eingeschränkt; nach Exposition gegenüber schnellen Elektronen in einer Dosis von 10 000 rad betrug die Verminderung in der Proliferation der Würmer 98,4 %. Es erhebt sich nun die Frage, wie der weitere Verlauf der Schädigungskurve in bezug auf die Sterilisation gegen 100 % gestaltet ist. Um das zu beantworten, wird vorausgesetzt, daß die entsprechenden Endabschnitte der Kurven bei früheren Untersuchungen die gleiche Steigung hatten, wie sie der Schädigungskurve auf Grund der hier angewandten Versuchsmethoden entspräche, gegenüber dieser Kurve also lediglich in Richtung der absoluten Dosismerte (im allgemeinen in Richtung der Abszisse) verschoben wären. Zur Herstellung der Schädigungskurve wurde auf 3 Angaben über die Größe des trichinösen Muskelbefalls bei Gould u.a. (26), sowie Gomberg & Gould (17) Bezug genommen, wobei die dort angeführten Werte etwa zwischen 92 und 99 % sterilisierender Wirkung schwankten.



Wie aus obiger Tabelle hervorgeht, entsprechen die 7000 r 54 % der absolut sterilisierenden Dosis und die 10 000 rad zu 80 % diesem Endwert. Daraus ergeben sich als 100 %-ig sterilisierende Dosen für Röntgenstrahlen 13 000 r, für schnelle Elektronen 12 500 rad, also praktisch übereinstimmende Werte, obwohl sich für niedrigere Dosisbereiche die beiden Strahlenarten als recht unterschiedlich wirksam erwiesen haben. Damit verhält es sich ähnlich wie beim Vergleich der Strahlenwirkung des Co^{60} mit derjenigen der Röntgenstrahlen.

Z u s a m m e n f a s s u n g

In der vorliegenden Arbeit wird die Wirkung verschiedener Dosen von Röntgenstrahlen und Betastrahlen (in Form beschleunigter Elektronen) auf die Vermehrungsfähigkeit der Trichinelle bei der weißen Maus studiert. Die angewandte Methode schädigt in erheblichem Maße die Vitalität der Parasiten als das von den meisten Autoren benutzte Verfahren. So ergaben sich auch wesentlich höhere sterilisierende Strahlenmengen, als sie meist genannt werden.

Für Röntgenstrahlen wurde die 100 %-ig sterilisierende Dosis zu 13 000 r, bei schnellen Elektronen zu 12 500 rad angenommen. Das Hauptergebnis der gegenwärtigen Untersuchungen besteht in der Feststellung, daß verhältnismäßig geringe Dosen von Röntgenstrahlen, wahrscheinlich auch von Betastrahlen, einen vermehrungssteigernden Einfluß auf *Trichinella spiralis* ausüben. Auf Grund von 55 Versuchsmäusen beträgt die strahlenbedingte Zunahme mehr als 77 % verglichen mit 27 Kontrolltieren.

Schließlich wurde die Vermehrungsfähigkeit der Nachkommenschaft bestrahlter Trichinellen geprüft. Keine deutliche Beeinträchtigung des Reproduktionsvermögens konnte bei den Würmern ermittelt werden, die von bestrahlten Trichinen abstammten. Im Gegenteil schien es, daß die Tochtergeneration hochbestrahlter Parasiten mehr Nachkommen hervorbrachte als unbestrahlte Trichinen.

R é s u m é

Ce travail se propose d'étudier les effets de doses différentes de Rayons X et d'électrons accélérés provenant d'un béta-tron sur la reproduction des trichines; ces effets sont vérifiés chez la souris blanche.

La technique employée vise à léser le moins possible la vitalité des trichines. En effet cette technique était moins traumatisante que celle de la plupart des auteurs. C'est ainsi qu'une dose stérilisante supérieure à celle mentionnée le plus souvent dans la littérature fut nécessaire. Dans le travail présent, la dose stérilisante s'élève à 13 000 r de Rayons X; en ce qui concerne les électrons accélérés elle est 12 000 rad.

L'expérience présente démontre également qu'il existe un effet spécifique sur le pouvoir de reproduction des trichines avec des doses d'irradiation relativement faibles. Ces résultats n'avaient pas encore été mentionnés lors des expériences précédentes. Des doses de 250 à 2000 r augmentent la capacité reproductrice des trichines. Cette irradiation à faibles doses provoque une augmentation de la reproduction de 77 %.

(55 souris d'essai, 27 souris de contrôle).

Enfin, la capacité reproductrice de la postérité des trichines irradiées fut examinée; non seulement aucune baisse significative ne put être mise en évidence, mais au contraire il semble qu'il y ait plutôt augmentation du pouvoir de production de la descendance des trichines irradiées.

S u m m a r y

The effect of several doses of X-rays and of accelerated electrons from a betatron on the reproduction of *Trichinella spiralis* in the white mouse was studied.

The technique employed has been found to interfere less with the vitality of *Trichinella* larvae than did the technique of most of the former investigators upon this subject. So a considerably higher sterilizing dose was found than that indicated by the majority of authors. In the present investigation the dose of 13 000 r X-rays or 12 500 rad of gamma radiation was considered to be the sterilizing dose for *Trichinella* Larvae when fed to mice.

Moreover the experiments reported demonstrate an effect of relatively low doses of radiation which has not yet been described in former studies.

Doses of X-rays ranging from 250 r to 2000 r produced a distinct increase of the production rate of *Trichinella* as compared with the non-irradiated controls. If calculated from all of the 55 test animals concerned an increase of the reproduction of more than 77 per cent was found in comparison with 27 control mice. At last the production capacity of the posterity of irradiated *Trichinellae* was tested. No significant decrease of the embryo formation in the posterity of irradiated larvae could be found. On the contrary the filial generation from highly irradiated *Trichinellae* seemed to produce a greater number of larvae in the muscles of the host than did the posterity of non-irradiated larvae.

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

I. Schrifttum über Strahlenwirkung bei Trichinella spiralis und anderen Helminthen

Die Arbeiten sind in alphabetischer Reihenfolge der zuerst genannten Verfassernamen aufgeführt. Die eingeklammerten Ziffern entsprechen der zeitlichen Folge im Erscheinen der Beiträge.

(13) Alicata, J. E.: Effects of roentgen radiation on *Trichinella spiralis*. J. Parasit. 37 (1951) : 491 - 501.

(25) ----- : Observations on the possibility of developing a strain of *Trichinella spiralis* resistant to radiation. J. Parasit. 42 (1956) : 656 - 657.

(12) ---- & G. O. Burr: Preliminary observations on the biological effects of radiation on the life cycle of *Tr. spiralis*. Science 109 (1949) : 595 - 596.

(28) Dissanaike, A.S. & G.A., W.J. Niles, R. Surendranathan: Further studies on radioactive mosquitoes and filarial larvae using autoradiographic technique. Exper. Parasit. 6 (1957) : 261 - 270.

(30) Dissanaike, G.A., G.M. Jefferey, B.P. Barton: Radioactive tagging of hookworm larvae (*Necator americanus*) with P-32. Exper. Parasit. 7 (1958) : 249 - 253.

(9) Evans, T.C., A.J. Levin, N.M. Sulkin: Inhibition of embryo formation in certain nematodes by roentgen radiation. Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 48 (1941) : 624 - 628.

(16) Gould, S.E., J.G. van Dyke, H.J. Gomberg: Effects of X-rays on *Trichinella* larvae. Am. J. Pathol. 29 (1953) : 323 - 337.

(18) Gould, S.E., H.J. Gomberg, F.H. Bethell: Prevention of trichinosis by gamma irradiation etc. Am. J. P. H. 43(1953) : 1550 - 1557.

(19) ----- : Control of trichinosis by gamma irradiation of pork. J. Am. M. Ass. 154 (1954) : 653 - 658.

(22) ----- , J.E. Villella, C.S. Hertz: (Studies on *Trichinella spiralis*)
III. Effect on the intestinal phase of trichinosis of feeding massive numbers of irradiated trichina larvae. Am. J. Pathol. 31 (1955) : 942 - 949.

(23) ----- : IV. Effect of feeding irradiated *Trichinella* larvae on the production of immunity to reinfection. Am. J. Path. 31 (1955) : 949 - 953.

(24) ----- : V. Test for a strain of trichina larvae resistant to radiation. Am. J. Pathol. 31 (1955) : 953 - 956.

(26) ----- (außer Bethell): VI. Effects of Cobalt-60 and X-ray on morphology and reproduction (of *Tr. spiralis*). Am. J. Pathol. 33 (1957) : 79 - 105.

(17) Gomberg, A.J., S.E. Gould: Effects of irradiation with cobalt-60 on trichina larvae. Science 118 (1953) : 75 - 77.

(36) Hartung, W. & H. Becht: Über die Wirkung der Betastrahlen des P-32 auf *Trichinella spiralis*. Strahlenther. 112 (1960) : 613 - 620.

- (14) Hendricks, J.R.: Studies in mice on the dual antibody basis of acquired resistance to *Tr. spiralis*. *J. Elisha Mitchell Sc. Soc.* 68 (1952) : 12 - 26.
- (5) Holl, F.J., A.J. Simon, L.G. Hector: The effects of short electric wave radiation on the development of *Tr. spiralis*. *Am. J. Hyg.* 31 (1940), Sect. D : 32 - 36.
- (7) Honess, J. *Colorado Wyoming Acad. Sci.* 2 (1940) 44 *Biol. Abs.* 14 Nr. 14045.
- (31) Jarrett, W.F.H., F.W. Jennings, W.I.M. Mc Intyre, W. Mulligan, G.M. Urquhart: Irradiated helminth larvae in vaccination. *Proc. Roy. Soc. Med.* 51 (1958) : 743.
- (32) ----- : A field trial of parasitic bronchitis vaccine. *Vet. Rec.* 70 (1958) : 451.
- (29) Kim, Ch.W.: Immunity to *Tr. spiralis* in mice infected with irradiated larvae. *J. Elisha Mitchell Sc. Soc.* 73 (1957) : 308-317.
- (34) Kraybill, H.F.: The effect of ionizing radiation on parasites, or destruction of *Trichina* in pork carcass. *Int. J. Appl. Rad. on Isot.* 6 (1959) : 186.
- (35) Larsh, J.E., Jr., G.J. Race, H.T. Goulson: A histopathologic study of mice immunized with irradiated larvae of *Trichinella spiralis*. *J. Infect. Dis.* 104 (1959) : 157 - 163.
- (6) Levin, A.J., Evans, T.C.: Effect of roentgen radiation on embryonic development of *Trichinella spiralis*. *J. Parasit.* 26 (1940), 6. Suppl. Nr. 52 : 31.
- (10) ----- : Use of roentgen radiation in locating an origin of host resistance to *Trichinella spiralis* infections. *J. Parasit.* 28 (1942) : 477 - 483.
- (21) Magath, T.B. & J.H. Thompson: The effect of irradiation of *Trichinella spiralis* on immunity and its public health implication. *Am. J. Trop. Med. & Hyg.* 4 (1955) : 941 - 945.
- (8) Mc Coy, O.R., V.F. Downing, S.N. van Voorhis: The penetration of radioactive phosphorus into encysted *Trichinella* larvae. *J. Parasit.* 27 (1941) : 53 - 58.
- (11) Moorehead, M.T.: Unusual case treated with apparent success with study of quality of X-rays used and review of subject. *J. Maine M. Ass.* 37 (1946) : 141 - 148.
- (33) Moskwa, S., S. Wojtasik, M. Babicz: Przebieg włośnicy u białych szczurów naświetlanych promieniami Roentgena. *Wiadomości parazyt (ologiczne)* 4 (1958) : 373 - 375. (Verlauf der Trichinose bei weißen Ratten nach Röntgenbestrahlung).
- (27) Sadun, E.H., L. Norman, M.M. Brooke: The production of antibodies in rabbits infected with irradiated *Trichinella spiralis* larvae. *Am. J. Trop. Med. & Hyg.* 6 (1957) : 271.
- (2) Schwartz, B.: Effects of X-rays on *Trichinae*. *J. Agric. Res.* 20 (1920/21) : 845 - 854.
- (3) Semraa, J.E.: Effects of roentgen irradiation on trichinosis in the albino rat. *Am. J. Roentgen.* 38 (1937) : 470 - 477.

(15) Stoner, R.D. & W.M. Hale: Effect of cobalt-60 gamma radiation on susceptibility and immunity to trichinosis. Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 80 (1952) : 510 - 512.

(20) Stoner, R.D. & L.V. Hanks: Incorporation of C-14-labeled amino acids by *Trichinella spiralis*. Exp. Parasit. 4 (1955) : 435 - 444.

(1) Tyzzer, E.E. & J.A. Honeij: The effects of radiation on the development of *Trichinella spiralis* with respect to its application to the treatment of other parasitic diseases. J. Parasit. 3 (1916/17) : 43 - 56.

(4) Wels, P.B.: The effect of X-ray on the development of *Trichinella spiralis*. Dissertation in der Universitätsbibliothek von Buffalo.

(25a) Gould, Gomberg, Bethell, Villella, Hertz: Studies on *Trichinella spiralis*. Atom. Energy Comm. Techn. Inform. Serv. 77 - 104.

2. Schrifttum über angrenzende Gebiete.
29. Bergonié, J. & L. Tribondeau, Compt. Rend. Ac. Sci. 143(1906).
- 32) Davey, W.P.: The effect of X-rays on the length of life of *Tribolium confusum*. J. Exp. Zool. 3 (1917).
- 39) Dennig, H.: Lehrbuch der inneren Medizin, Thieme, Stuttgart (1961).
- 54) Ellinger, Fr.: Medical radiation biology. Springfield. Ill. U.S.A. (1947).
- 55a) Ernst, Mechthild: Immunität gegen Trichinen. Inaug. Diss., Frankfurt a.M. (1957).
- 56) Fritz-Niggli, Hedi: Strahlenbiologie, Grundlagen und Ergebnisse. Thieme, Stuttgart (1959).
- 60) Geldbach, H.F.: Über den Zeitpunkt der Schädigung der Trichinen durch den Phosphorsäureester Neguvon (Bayer) bei experimentell infizierten Mäusen. Inaug. Diss. Gießen (1961).
- 7) Glocker, R.: Röntgen- und Radiumphysik für Mediziner. Thieme, Stuttgart (1949).
- 46) González, J.O. & R.J. Hewitt: Treatment of experimental intestinal trichinosis with Diethylcarbamyl-4-methylpiperazin (Hetrazan). Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 60 (1947).
- 42) Gould, S.E.: Trichinosis. Springfield, Ill., U.S.A. (1945).
- 50) Kasecker, H.: Über die Geschichte und Bekämpfung der Trichinose. Vet. med. Diss. München (1951).
- 57) Lamina, J.: Die Verbreitung der *Tr. spiralis* bei Mensch und Tier in der Welt. Dtsch. Tierärztl. Wschr. 68 (1961).
- 48) Lentze, F.A.: Entwicklung, Epidemiologie und Bekämpfung der in Deutschland vorkommenden menschlichen Helminthiasen. Zbl. f. Bakt. 154 (1949).
- 57) Leuckart, R.: Untersuchungen über *Trichina spiralis*. Leipzig und Heidelberg (1866).
- 43) Mumme, C. & A. Sundermann: Zur Klinik der menschlichen Trichinose. Münch. Med. Wschr. (1942).
- 46) Oliver-González: siehe unter González.
- 49) Payer, H.W.: Versuche und Untersuchungen über verschiedene Gebiete aus der Biologie der *Trichinella spiralis*. Vet. med. Diss. München (1951).
- 51) Piekarski, G.: Lehrbuch der Parasitologie.
- 40) Schoop, G.: Trichinenschau bei Pelztieren. Der dtsh. Pelztierzüchter, Heft 13 (1937).
- 41) ----- & M. Schade: Der Fuchs als Verbreiter der Trichinosis. Dtsch. tierärztl. Wschr. 47 Nr. 35 (1939).
- 42) Schoop, G.: Neue Erkenntnisse in der Bekämpfung der Trichinose. Die Fuchstrichinose als Gesundheitsgefahr. Die Gesundheitsführung, Heft 11 (1941).
- 52) -----: Gibt es einen latenten Trichinenbefall unter der deutschen Bevölkerung? Monatsh. f. Tierheilk. 12 (1955).
- 53) -----: Zur Epidemiologie und Bekämpfung der Trichinose. Arzneim. Forsch. (Drug Res.) 7, 78 (1957).

(55) Schoop, G. & J. Lamina : Über die vermizide Wirkung von Neguvon auf *Trichinella spiralis* in experimentell infizierten Mäusen. Monatsh. f. Tierheilk. 11 (1959).

(58) Dieselben : Die Rolle des Fuchses in der Epidemiologie der Trichinosis, dargestellt an den Verhältnissen in Hessen.

(44) Spaeth, H. : Die Trichinose. Zbl. f. Bakt. Ref. 143 (1943).

Lebenslauf

Am 3. (offiziell 4.) Januar 1937 bin ich in Mährisch-Ostrau geboren als Sohn des Buchhalters Alfred Hartmann und dessen Ehefrau Sofie, geborener Urbanczik.

Mein Bildungsgang war gleich sehr wechselvoll, da Bombenangriffe, Evakuierung und politischer Umsturz zu Ende des Krieges zahlreiche Schulwechsel mit sich brachten; schließlich wurden wir durch die Aussiedlung aus der Heimat in ein Dorf im Kreis Dieburg verschlagen.

1947 legte ich an der Goetheschule Dieburg die Aufnahmeprüfung für die Sexta ab und erwarb 9 1/2 Jahre später, Frühjahr 1957, an derselben Anstalt das Reifezeugnis.

Anschließend studierte ich Medizin an den Universitäten Frankfurt am Main, Zürich und München.

Anfang 1961 erhielt ich von den Herren Professoren Dr. G. Schoop und Dr. W. Hellriegel das Thema zu der vorliegenden Dissertation, deren Niederschrift ich im August 1961 abschloß.

Im Juli 1963 beendete ich das Medizinstudium in Frankfurt/M. durch die ärztliche Prüfung; damit erlosch zugleich meine Mitgliedschaft bei der Studienstiftung des deutschen Volkes, der ich seit 1959 angehört hatte.

Durch ein Ferienkurs-Stipendium war ich nach dem medizinischen Staatsexamen in der Lage, während eines sechswöchigen Aufenthaltes in Spanien einiges von seiner Geistesgeschichte kennenzulernen und meine Sprachkenntnisse zu verbessern.

Seit 1. Oktober bin ich als Medizinalassistent unter der Leitung von Prof. Dr. E. Ungeheuer im Krankenhaus Nordwest in Frankfurt/M. tätig.

Oberursel, den 25. Oktober 1963.
Körnerstraße 5

Paul Hartmann



Meine akademischen Lehrer waren:

Prof. Dr. Dr. Dr. W. Artelt, Frankfurt/M.
 Prof. Dr. W. Bickenbach, München
 Prof. Dr. M. Bleuler, Zürich
 Prof. Dr. Dr. G. Bodechtel, München
 Prof. Dr. A. Brunner, Zürich
 Prof. Dr. W. Büngeler, München
 Prof. Dr. G. Fanconi, Zürich
 Prof. Dr. K. Felix +
 Prof. Dr. R. Fikentscher, München
 Prof. Dr. J. Frey, Frankfurt/M.
 Prof. Dr. Hedi Fritz-Niggli, Zürich
 Prof. Dr. A. Gebauer, Frankfurt/M.
 Prof. Dr. R. Geißendörfer "
 Prof. Dr. E. Güntz "
 Prof. Dr. R. Hegglin, Zürich
 Prof. Dr. R. Heintz, Frankfurt/M.
 Prof. Dr. E. Heinz "
 Prof. Dr. W. Hellriegel
 Prof. Dr. F. Herrmann
 Prof. Dr. K. Herzberg
 Prof. Dr. H. Hildebrand
 Prof. Dr. F. Hoff "
 Prof. Dr. P. Holtz "
 Prof. Dr. Jantz +
 Prof. Dr. G. Kahlau "
 Prof. Dr. O. Käser "
 Prof. Dr. K. Kolle, München"
 Prof. Dr. W. Krücke, Frankfurt/M.
 Prof. Dr. W. Löffler, Zürich
 Prof. Dr. A. Marchionini, München
 Prof. Dr. R. Mittermaier, Frankfurt/M.
 Prof. Dr. R. Ortman, ehem. Frankfurt/M.
 Prof. Dr. H. Pittrich, Frankfurt a. M.
 Prof. Dr. J. v. Reckow "
 Prof. Dr. W. Rohrschneider, München
 Prof. Dr. P. Rossier, Zürich

Prof. Dr. W. Rotter, Frankfurt/M.
Prof. Dr. B. de Rudder +
Prof. Dr. H. R. Schinz, Zürich
Prof. Dr. G. Schoop, Frankfurt/M.
Prof. Dr. D. Starck, "
Prof. Dr. Ritter v. Stookert, "
Prof. Dr. R. Thiel, "
Prof. Dr. E. Uehlinger, Zürich
Prof. Dr. E. Ungeheuer, Frankfurt/M.
Prof. Dr. Karla Weiße, "
Prof. Dr. K. Wezler, "
Prof. Dr. A. Wiskott, München
Prof. Dr. R. Zenker, "
Prof. Dr. J. Zutt, Frankfurt/M.

Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die der Medizinischen Fakultät Frankfurt/Main zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel

"Über den Einfluß von Röntgenstrahlen und schnellen Elektronen auf die Vermehrungsfähigkeit der *Trichinella spiralis* (Owen)"

am Institut für Zoonosenforschung unter der Leitung von Prof. Dr. G. Schoop mit Unterstützung durch Prof. Dr. Hellriegel und Dr. Lamina sowie technische Assistenten der Institute für Zoonosenforschung, Strahlentherapie und Biophysik ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt habe und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- und ausländischen Medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Frankfurt/Main, den 31. 10. 1963

Paul Baetmann

